



# Elastographie haute-résolution pour l'évaluation des propriétés élastiques de la cornée et de la peau

Thu-Mai Nguyen

## ► To cite this version:

Thu-Mai Nguyen. Elastographie haute-résolution pour l'évaluation des propriétés élastiques de la cornée et de la peau. Optique [physics.optics]. Université Paris-Diderot - Paris VII, 2012. Français. NNT : . pastel-00782905

**HAL Id: pastel-00782905**

**<https://pastel.archives-ouvertes.fr/pastel-00782905>**

Submitted on 30 Jan 2013

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Institut Langevin  
ONDES ET IMAGES



Université Paris VII – Denis Diderot

**UFR de Physique**

Ecole Doctorale : **Matière Condensée et Interfaces**

Spécialité : **Acoustique Physique**

## Thèse de Doctorat

présentée par

**Thu-Mai NGUYEN**

pour obtenir le grade de Docteur de l'Université de Paris VII

---

# Elastographie haute-résolution pour l'évaluation des propriétés élastiques de la cornée et de la peau

---

Soutenue le jeudi 6 décembre 2012

devant le jury composé de :

Patrice Flaud.....Président

Jean-François Aubry.....Co-encadrant de thèse

Quentin Grimal.....Examineur

Cyril Lafon.....Rapporteur

Frédéric Patat.....Rapporteur

Mickaël Tanter.....Directeur de thèse



## Remerciements

Je souhaite remercier en premier lieu Mickaël Tanter, qui m’a donné l’opportunité de travailler au sein de l’Institut Langevin. Ses précieux conseils, ses nombreux encouragements et sa générosité sans limites en font un directeur de thèse unique. Je remercie chaleureusement Jean-François Aubry pour toute l’aide qu’il m’a apportée et pour son optimisme inébranlable ; merci d’avoir fait le déplacement transatlantique pour être présent lors de la soutenance. Je remercie également Jean-Luc Gennisson pour son support logistique sur les échographes, et Mathias Fink pour le dynamisme qu’il donne au laboratoire.

J’exprime toute ma gratitude à MM. Cyril Lafon et Frédéric Patat qui ont accepté de rapporter ce manuscrit, ainsi qu’à MM. Patrice Flaud et Quentin Grimal qui m’ont fait l’honneur de faire partie de mon jury de thèse. Merci à tous pour l’intérêt que vous avez bien voulu porter à ces travaux.

Cette thèse a été effectuée grâce à un financement de l’ANR (Agence Nationale de la Recherche). Je remercie les partenaires de ce projet : la société Supersonic Imagine et notre interlocuteur privilégié Jeremy Bercoff, le service d’ophtalmologie du CHU de Bordeaux et en particulier le Dr. David Touboul, le Centre d’Investigation Clinique et le Centre d’Etude de Recherche sur le Tégument du CHU de Besançon.

Je remercie également les diverses personnes avec qui j’ai eu l’occasion de collaborer : les membres de l’IMM Recherche, l’équipe de l’Oréal Recherche et du Centre de Recherche Bioclinique de l’hôpital Saint-Louis, Javier Brum du Laboratoire d’Acoustique Ultrasonore de Montevideo, ainsi que Marie-Claire Schanne-Klein et Gaël Latour du Laboratoire d’Optique et Biosciences.

Merci à tous les membres de l’inimitable « Equipe de Physique des Ondes pour la Médecine » pour les divers congrès et soirées mémorables. Je remercie en particulier Mathieu Couade pour sa science des plaques, Olivier Couture, Thomas Deffieux, Mathieu Pernot et Benoît Larrat pour leurs nombreux conseils. Merci également à Patricia Daenens et Christelle Jacquet pour leur aide (toujours avec le sourire !), ainsi qu’à Abdel Souilah pour son expertise en mécanique. Je remercie Maximin, Heldmuth, Redha, Fabien, Wojciech pour avoir contribué à l’agréable ambiance du bureau, Charlie, Bruno et Laurent pour leur joyeuse compagnie durant la période de rédaction.

Mes remerciements vont également à mes amis théâtraux avec qui j’ai pris, chaque année, énormément de plaisir à répéter, jouer et surtout s’amuser. Je remercie aussi mes amis PC1s qui ont fait le quotidien de ces sept dernières années. Merci à Etienne et Xavier pour les fous rires, les sorties, les voyages. Mention spéciale à Piti Pierre pour son oreille attentive et son soutien



inconditionnel tout au long de nos parcours parallèles, depuis les premiers tuts jusqu'à la soutenance de thèse.

Merci à Bastien, mon collègue à temps plein, qui accepte de partager avec moi son lieu de travail et son lieu de vie !

Je remercie mon frère Minh, qui a endossé et assuré pleinement le rôle de grand frère protecteur pendant nos nombreuses années de vie commune.

J'adresse enfin un immense remerciement à mes parents, Thi Bich Thu et Ngoc Anh, à qui je dédie ces travaux de thèse. Ils m'ont patiemment guidée et soutenue jusqu'ici, et ont permis que mes (longues !) études se déroulent dans les conditions les plus favorables. Mes remerciements ne suffiront pas à exprimer toute la reconnaissance que j'ai envers eux.

## Résumé

Ces travaux de thèse portent sur la mise au point d'une technique d'élastographie quantitative à haute résolution pour l'estimation des propriétés biomécaniques de la cornée et de la peau. Pour cela, nous avons implémenté la méthode *Supersonic Shear wave Imaging* (SSI) à des fréquences ultrasonores atteignant 20 MHz. L'élastographie SSI consiste à déterminer la rigidité d'un milieu à partir de la vitesse de propagation d'une onde de cisaillement dans ce milieu. La géométrie de la cornée et de la peau, qui sont des organes d'épaisseur submillimétrique, impose un guidage des ondes de cisaillement le long des interfaces de ces organes, engendrant des phénomènes dispersifs. Nous avons donc dans un premier temps développé un modèle permettant de calculer quantitativement le module d'Young à partir des courbes de dispersion de l'onde de cisaillement. Dans un second temps, nous avons mis en application l'élastographie SSI pour obtenir des cartographies des propriétés élastiques de cornées porcines *ex vivo* et *in vivo* et du derme humain *in vivo*. Le comportement élastique anisotrope et non-linéaire de ces deux tissus a ainsi pu être observé. Nous avons ensuite réalisé une étude préclinique en ophtalmologie, qui démontre la faisabilité d'utiliser l'élastographie SSI pour évaluer *in vivo* le durcissement cornéen induit par un traitement appelé « *cross-linking* de collagène cornéen ». Enfin, nous avons mené deux études cliniques en dermatologie. L'une a permis d'étudier les variations d'élasticité du derme au cours du vieillissement, l'autre concerne la caractérisation de lésions cutanées.

## Summary

*This thesis presents the implementation of a high-resolution quantitative elastography technique for the assessment of the biomechanical properties of the cornea and the skin. For this purpose, the Supersonic Shear wave Imaging (SSI) method has been upgraded to high-frequency ultrasound (up to 20 MHz). The SSI elastography consists in retrieving stiffness of a medium from the speed of a shear wave propagating across this medium. In thin layered organs such as the cornea and the skin, the shear wave undergoes a guided propagation which leads to dispersive effects. Thus, a model has been developed to recover quantitatively the Young's modulus from the dispersion curves. We have then obtained elasticity maps of porcine corneas (in both ex vivo and in vivo conditions) and human dermis in vivo. These experiments have highlighted the anisotropic and non-linear elastic behavior of these tissues. Finally, we have demonstrated the feasibility of using the SSI elastography for the in vivo monitoring of the corneal stiffening induced by an ophthalmic treatment called "corneal collagen cross-linking". We have also conducted two clinical trials on the human dermis. In the first study, the elasticity changes induced by skin aging have been investigated. A second study concerns the characterization of cutaneous lesions.*

# Sommaire

<b>Chapitre 1. Introduction à l'élastographie ultrasonore.....</b>	<b>9</b>
<b>1.1. Propriétés mécaniques des tissus biologiques.....</b>	<b>10</b>
<b>1.2. Enjeux de la biomécanique en ophtalmologie et en dermatologie .....</b>	<b>11</b>
1.2.1. La cornée .....	12
1.2.1.1. Anatomie et rôle de la cornée.....	12
1.2.1.2. Pathologies liées à la biomécanique cornéenne .....	13
1.2.1.3. Etat de l'art des mesures biomécaniques en ophtalmologie .....	14
1.2.2. La peau .....	15
1.2.2.1. Anatomie de la peau .....	15
1.2.2.2. Enjeux des études biomécaniques en dermatologie .....	16
1.2.2.3. Etat de l'art des mesures biomécaniques en dermatologie.....	17
<b>1.3. Etat de l'art de l'élastographie ultrasonore.....</b>	<b>17</b>
1.3.1. Imagerie de déformation .....	18
1.3.2. Mesure de vitesse de propagation.....	18
1.3.3. Vers l'estimation des paramètres viscoélastiques .....	19
<b>1.4. Objectifs de la thèse.....</b>	<b>21</b>
<b>1.5. Références.....</b>	<b>22</b>
 <b>Chapitre 2. Implémentation haute fréquence de l'élastographie par Supersonic Shear wave Imaging .....</b>	 <b>25</b>
<b>2.1. Introduction.....</b>	<b>26</b>
<b>2.2. Principe général de l'élastographie par Supersonic Shear wave Imaging (SSI) .....</b>	<b>26</b>
2.2.1. Force de radiation ultrasonore.....	26
2.2.2. Imagerie ultrarapide par ondes planes .....	28
2.2.3. Inversion par estimation du temps de vol.....	31
2.2.3.1. Détection des déplacements par autocorrélation .....	31
2.2.3.2. Algorithme d'inversion par le temps de vol .....	32
2.2.4. Résumé .....	33
<b>2.3. Implémentation haute fréquence .....</b>	<b>33</b>
2.3.1. Le prototype d'échographe Aixplorer® haute fréquence .....	34
2.3.2. Les sondes échographiques.....	35
2.3.3. Normes de sécurité pour l'utilisation des ultrasons en diagnostic .....	36
2.3.4. Premières images à haute fréquence.....	38
<b>2.4. Conclusion du chapitre .....</b>	<b>40</b>
<b>2.5. Références.....</b>	<b>40</b>
 <b>Chapitre 3. Propagation guidée d'une onde de cisaillement en plaque mince .....</b>	 <b>41</b>
<b>3.1. Introduction.....</b>	<b>42</b>
<b>3.2. Propagation guidée dans une plaque mince élastique dans le vide : ondes de Lamb .....</b>	<b>43</b>
<b>3.3. Propagation guidée dans une plaque mince élastique immergée dans l'eau .....</b>	<b>48</b>
3.3.1. Approche théorique .....	48
3.3.1.1. Simulations en différences finies .....	48

3.3.1.2.	Résolution semi-analytique de l'équation de dispersion .....	50
3.3.1.3.	Approximation analytique .....	51
3.3.2.	Validation expérimentale in vitro.....	54
3.3.2.1.	Acquisitions d'élastographie SSI sur des gels .....	54
3.3.2.2.	Calcul de la courbe de dispersion : <i>Shear Wave Spectroscopy</i> .....	56
<b>3.4.</b>	<b><i>Propagation guidée dans une plaque mince viscoélastique immergée dans l'eau.....</i></b>	<b>57</b>
3.4.1.	Simulations en différences finies .....	57
3.4.2.	Validation expérimentale in vitro.....	59
<b>3.5.</b>	<b><i>Cas d'une plaque élastique entourée d'un solide mou .....</i></b>	<b>61</b>
<b>3.6.</b>	<b><i>Cas d'un milieu bicouche immergé dans un liquide.....</i></b>	<b>62</b>
<b>3.7.</b>	<b><i>Conclusion du chapitre .....</i></b>	<b>63</b>
<b>3.8.</b>	<b><i>Références.....</i></b>	<b>64</b>
<b>Chapitre 4.</b>	<b><i>Imagerie des propriétés viscoélastiques des tissus minces .....</i></b>	<b>65</b>
<b>4.1.</b>	<b><i>Introduction.....</i></b>	<b>66</b>
<b>4.2.</b>	<b><i>Elastographie du derme in vivo chez l'homme.....</i></b>	<b>66</b>
<b>4.3.</b>	<b><i>Elastographie de la cornée ex vivo et in vivo chez le porc .....</i></b>	<b>69</b>
4.3.1.	Expériences sur des cornées porcines ex vivo.....	69
4.3.2.	Expériences sur des cornées porcines in vivo .....	72
<b>4.4.</b>	<b><i>Influence de la tension du tissu.....</i></b>	<b>73</b>
4.4.1.	Effet de la pression intraoculaire .....	74
4.4.1.1.	Effet de la pression intraoculaire statique .....	74
4.4.1.2.	Effet de la pulsativité cardiaque.....	77
4.4.2.	Effet de la tension du derme .....	78
<b>4.5.</b>	<b><i>Imagerie 3D et anisotropie.....</i></b>	<b>79</b>
4.5.1.	Propagation d'une onde de cisaillement dans un milieu transverse isotrope.....	80
4.5.2.	Anisotropie de la cornée .....	82
4.5.2.1.	Organisation du collagène cornéen .....	82
4.5.2.2.	Etude expérimentale de l'anisotropie élastique des cornées porcines .....	84
4.5.3.	Anisotropie de la peau .....	88
4.5.3.1.	Lignes de Langer .....	88
4.5.3.2.	Anisotropie élastique du derme.....	89
<b>4.6.</b>	<b><i>Conclusion du chapitre .....</i></b>	<b>90</b>
<b>4.7.</b>	<b><i>Références.....</i></b>	<b>92</b>
<b>Chapitre 5.</b>	<b><i>Application au suivi du cross-linking cornéen : étude pilote .....</i></b>	<b>93</b>
<b>5.1.</b>	<b><i>Introduction.....</i></b>	<b>94</b>
5.1.1.	Qu'est-ce que l'ectasie cornéenne (ou kératocône) ? .....	94
5.1.2.	Traitements proposés .....	94
<b>5.2.</b>	<b><i>Suivi du traitement par élastographie sur des cornées porcines.....</i></b>	<b>95</b>
5.2.1.	Protocole de CXL par UV/riboflavine.....	95
5.2.2.	Etude ex vivo .....	96
5.2.2.1.	Matériels et méthodes .....	96
5.2.2.2.	Résultats .....	97

5.2.3.	Etude in vivo .....	98
5.2.3.1.	Matériels et méthodes .....	99
5.2.3.2.	Résultats .....	100
<b>5.3.</b>	<b>Conclusion du chapitre .....</b>	<b>102</b>
<b>5.4.</b>	<b>Références.....</b>	<b>104</b>
<b>Chapitre 6. Application à l'évaluation clinique de l'élasticité du derme.....</b>		<b>105</b>
<b>6.1.</b>	<b>Introduction.....</b>	<b>106</b>
<b>6.2.</b>	<b>Etude des effets mécaniques du vieillissement de la peau .....</b>	<b>106</b>
6.2.1.	Effets moléculaires du vieillissement .....	106
6.2.2.	Protocole .....	107
6.2.3.	Résultats .....	108
6.2.4.	Discussion .....	112
<b>6.3.</b>	<b>Imagerie de lésions cutanées.....</b>	<b>113</b>
6.3.1.	Les cancers cutanés .....	114
6.3.2.	Protocole .....	114
6.3.3.	Résultats préliminaires .....	115
<b>6.4.</b>	<b>Conclusion du chapitre .....</b>	<b>117</b>
<b>6.5.</b>	<b>Références.....</b>	<b>118</b>
<b>Conclusion générale et perspectives.....</b>		<b>119</b>
Publications dans des revues internationales à comité de lecture.....		121
Présentations orales en conférences internationales.....		122

# Chapitre 1 – Introduction à l'élastographie ultrasonore

---

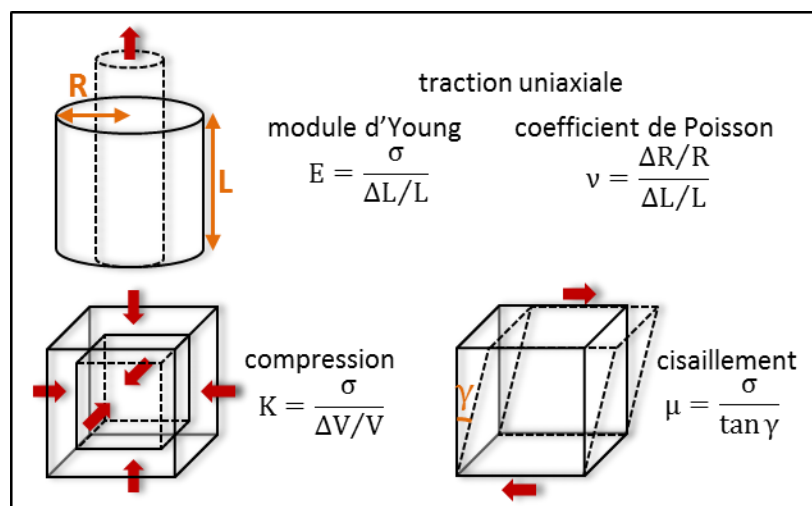
## Sommaire

1.1.	Propriétés mécaniques des tissus biologiques .....	10
1.2.	Enjeux de la biomécanique en ophtalmologie et en dermatologie.....	12
1.2.1.	La cornée .....	12
1.2.1.1.	Anatomie et rôle de la cornée .....	12
1.2.1.2.	Pathologies liées à la biomécanique cornéenne .....	13
1.2.1.3.	Etat de l'art des mesures biomécaniques en ophtalmologie.....	14
1.2.2.	La peau.....	15
1.2.2.1.	Anatomie de la peau .....	15
1.2.2.2.	Enjeux des études biomécaniques en dermatologie .....	16
1.2.2.3.	Etat de l'art des mesures biomécaniques en dermatologie .....	17
1.3.	Etat de l'art de l'élastographie ultrasonore .....	18
1.3.1.	Imagerie de déformation .....	18
1.3.2.	Mesure de vitesse de propagation .....	19
1.3.3.	Vers l'estimation des paramètres viscoélastiques .....	20
1.4.	Objectifs de la thèse.....	21
1.5.	Références.....	22

## 1.1. Propriétés mécaniques des tissus biologiques

Les tissus biologiques sont des solides mous ayant une structure spécifique selon la fonction à laquelle ils sont destinés. De cette structure résultent leurs propriétés mécaniques. Des modifications de ces propriétés peuvent donc être le signe d'une altération du tissu. En médecine, il est ainsi utile de chercher à évaluer la biomécanique d'un tissu pour diagnostiquer certaines pathologies : la présence de nodules rigides dans un organe peut par exemple révéler des tumeurs cancéreuses, et une rigidité anormale du foie peut être le signe d'une fibrose hépatique.

Les propriétés élastiques des solides mous peuvent être décrites par des « modules élastiques » qui caractérisent la déformation du milieu en réponse à une sollicitation mécanique  $\sigma$  (Figure 1.1). Il existe différents couples de coefficients équivalents : module d'Young  $E$  et coefficient de Poisson  $\nu$ , modules de compression  $K$  et de cisaillement  $\mu$ , ou encore coefficients de Lamé  $\lambda$  et  $\mu$ . Les relations entre ces coefficients sont résumées dans Tableau 1.1 [1].



**Figure 1.1 – Définition des modules élastiques, qui caractérisent la déformation du milieu en réponse à une contrainte  $\sigma$ .**

	<b>E</b>	<b><math>\nu</math></b>	<b>K</b>
<b><math>(\lambda, \mu)</math></b>	$E = \mu \frac{3\lambda + 2\mu}{\lambda + \mu}$	$\nu = \frac{\lambda}{2(\lambda + \mu)}$	$\lambda + \frac{2}{3}\mu$

**Tableau 1.1 – Relations entre les différents coefficients élastiques. Source : [1]**

Plus précisément, le comportement élastique d'un solide est décrit par la loi de Hooke généralisée :

$$\sigma = \bar{C} \varepsilon(\vec{u}) \quad \text{avec} \quad \varepsilon_{ij} = \frac{1}{2} \left( \frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i} \right)$$

**Équation 1.1**

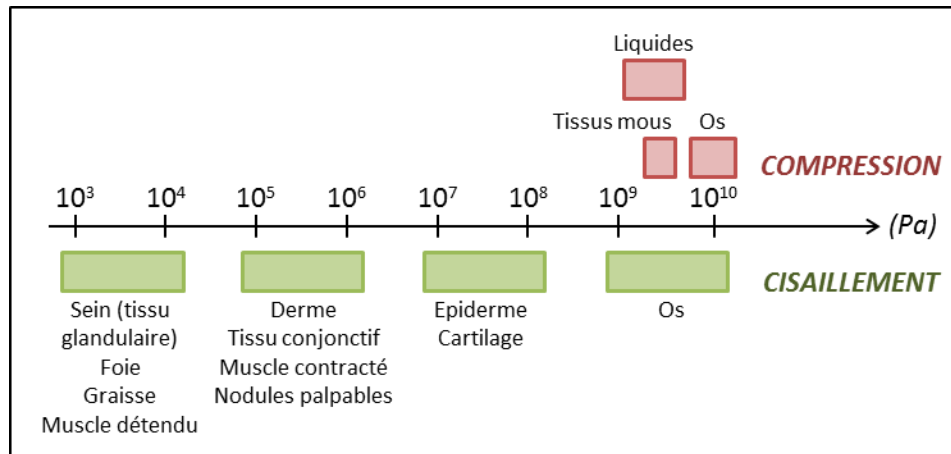
où  $\vec{u}$  est le champ de déplacements,  $\sigma$  et  $\varepsilon$  sont respectivement les tenseurs des contraintes et des déformations,  $\bar{C}$  est le tenseur des constantes élastiques du milieu.

Dans un milieu infini, homogène et isotrope, le tenseur des constantes élastiques est réduit à deux constantes indépendantes qui s'expriment en fonction des coefficients de Lamé :

$$\bar{C} = \begin{bmatrix} c_{11} & c_{12} & c_{12} & 0 & 0 & 0 \\ c_{12} & c_{11} & c_{12} & 0 & 0 & 0 \\ c_{12} & c_{12} & c_{11} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & c_{44} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & c_{44} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & c_{44} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \lambda + 2\mu & \lambda & \lambda & 0 & 0 & 0 \\ \lambda & \lambda + 2\mu & \lambda & 0 & 0 & 0 \\ \lambda & \lambda & \lambda + 2\mu & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \mu & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \mu & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \mu \end{bmatrix}$$

**Équation 1.2**

La Figure 1.2 donne les ordres de grandeur des modules de compression et de cisaillement pour différents organes [2]. Tous les tissus biologiques ont sensiblement le même module de compression qui est très élevé ( $K \gg \mu$ ) : les tissus sont en effet quasi-incompressibles. Cela se traduit par un module d'Young qui ne dépend que du module de cisaillement :  $E \approx 3\mu$ . Ce module de cisaillement s'avère donc être un paramètre pertinent pour la caractérisation des propriétés mécaniques des tissus mous. De plus, il apporte un contraste intéressant puisqu'il peut varier de plusieurs ordres de grandeur selon les types d'organes.



**Figure 1.2 – Ordre de grandeur des modules de compression et de cisaillement pour différents tissus biologiques. Source : [2]**



## 1.2. Enjeux de la biomécanique en ophtalmologie et en dermatologie

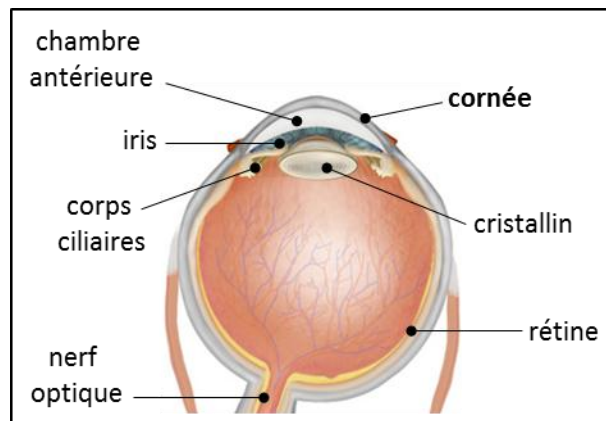
Dans cette thèse, nous nous sommes en particulier intéressés au comportement biomécanique de la peau et de la cornée car il existe un véritable intérêt clinique à utiliser l'élasticité comme bio-marqueur en dermatologie et en ophtalmologie, comme nous allons le voir dans les paragraphes suivants.

### 1.2.1. La cornée

#### 1.2.1.1. Anatomie et rôle de la cornée

L'œil est un système optique constitué de quatre éléments principaux (Figure 1.3) :

- un premier milieu qui est la cornée. La cornée est transparente et constitue grâce à sa courbure l'élément le plus réfractif du globe oculaire. Ainsi, elle assure la transmission et la focalisation de la lumière.
- un diaphragme qui est formé par l'iris, dont l'ouverture s'adapte notamment en fonction de la luminosité.
- une lentille convergente, le cristallin. Le cristallin est relié à des muscles (corps ciliaires) capables de le déformer, permettant ainsi l'accommodation.
- un capteur, la rétine, qui convertit la lumière en signal électrique. Les informations sont transmises au cerveau par le nerf optique.



**Figure 1.3 – Anatomie de l'œil.**

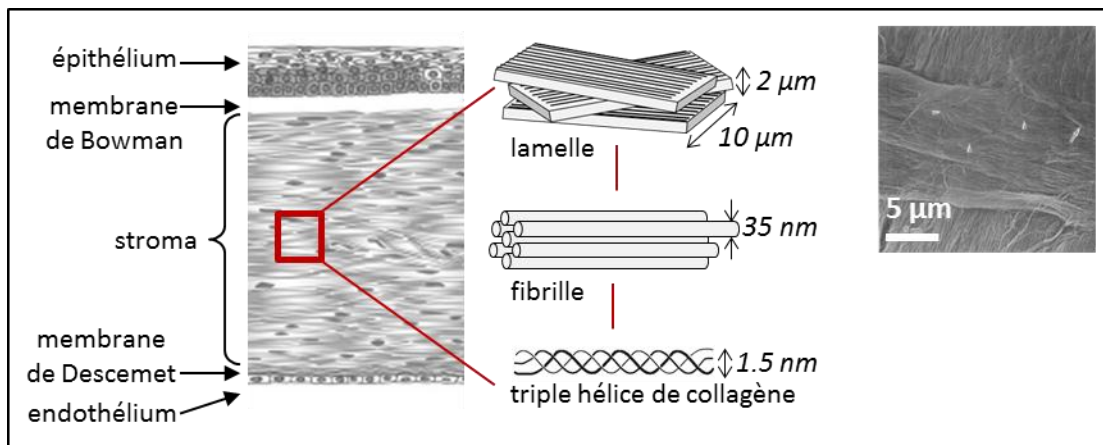
La cornée humaine, d'une épaisseur d'environ 500  $\mu\text{m}$ , est composée de trois couches – épithélium, stroma et endothélium – séparées par deux membranes – membranes de Bowman et de Descemet (Figure 1.4).

L'épithélium, qui est la couche externe, est une barrière physique contre l'environnement extérieur et assure l'imperméabilité de la cornée. Son épaisseur est d'environ 50  $\mu\text{m}$ . Les cellules épithéliales se renouvellent environ toutes les semaines.

Sous l'épithélium se trouve la membrane de Bowman, épaisse d'environ 15  $\mu\text{m}$ . Elle contribue au maintien de la forme globale de la cornée. Cependant, cette membrane n'est présente que chez les primates et certains mammifères. Elle est par exemple absente chez le porc.

Le stroma est la couche la plus épaisse, puisqu'il compte pour 90% de l'épaisseur cornéenne totale. Il est composé d'eau à 78% et de collagène fibrillaire (majoritairement de type I) dont les fibrilles sont regroupées en lamelles. Au sein d'une même lamelle, les fibrilles sont alignées parallèlement les unes aux autres. Les lamelles sont empilées selon un arrangement spécifique qui assure la transparence de la cornée. Le collagène stromal est responsable des propriétés biomécaniques de la cornée. En outre, le stroma contient des cellules, appelées kératocytes, qui sont capables de synthétiser du collagène et maintiennent l'équilibre de la matrice extracellulaire.

L'endothélium est une monocouche cellulaire de quelques microns d'épaisseur qui ne se régénère pas. Le nombre de cellules endothéliales décroît au cours du temps. Leur rôle est de réguler la quantité d'eau contenue dans le stroma afin de préserver sa transparence. L'endothélium est séparé du stroma par la membrane de Descemet, qui est constamment sécrétée par les cellules endothéliales et peut atteindre une dizaine de microns.



**Figure 1.4 – Anatomie de la cornée et microstructure du stroma cornéen. Encart : imagerie en microscopie électronique à balayage d'une lamelle de collagène dans le stroma cornéen. Source : [3]**

### 1.2.1.2. Pathologies liées à la biomécanique cornéenne

La tenue mécanique de la cornée assure le maintien d'une bonne courbure, qui est essentielle pour garantir une vision correcte en permettant la formation de l'image sur la rétine. Des défauts de courbure cornéenne entraînent des altérations de la vision comme l'astigmatisme (distorsion de la vision) ou la myopie (image formée en avant de la rétine). Pour corriger la vision d'un sujet myope, il convient de compenser la courbure anormale de la cornée. Depuis quelques années, les procédures de chirurgie réfractive, qui consistent à remodeler la forme de la cornée par laser, sont de plus en plus demandées par les patients car elles permettent en théorie de s'affranchir du port de lunettes ou de lentilles de contact. Ces opérations comportent

néanmoins des risques car leur résultat à long terme est difficilement prédictible. Si les complications intra-opératoires deviennent de plus en plus rares grâce à l'automatisation des procédures, il subsiste quelques cas de complications post-opératoires souvent dues à une mauvaise évaluation des propriétés mécaniques de la cornée avant l'opération. L'une des complications les plus sévères est l'ectasie cornéenne, causée par une perte de tenue mécanique pouvant entraîner la cécité pour les cas les plus avancés.

L'élasticité de la cornée peut également influencer la mesure de la pression intraoculaire (pression hydrostatique dans la chambre antérieure), qui peut être un indicateur de glaucome. Le glaucome est un endommagement du nerf optique par compression entraînant une perte progressive de la vision. Une pression intraoculaire anormalement élevée constitue un facteur de risque important et requiert un suivi régulier. En consultation clinique, la pression intraoculaire est actuellement estimée par mesure de la résistance de la cornée à une force d'indentation. La biomécanique individuelle de chaque cornée peut donc biaiser cette estimation, une cornée anormalement dure menant potentiellement à une surestimation de la pression intraoculaire.

#### **1.2.1.3. Etat de l'art des mesures biomécaniques en ophtalmologie**

La caractérisation de la cornée se fait conventionnellement par des mesures topographiques et non mécaniques. La lampe à fente, développée dès les années 1910, reste aujourd'hui le moyen d'observation standard. Il s'agit d'un microscope associé à un dispositif d'éclairage permettant de balayer le segment antérieur par de fines raies lumineuses pour mettre en évidence les interfaces (faces antérieure et postérieure de la cornée, surface de l'iris, surface du cristallin). Des appareils plus sophistiqués voient maintenant le jour, tel l'Orbscan (Bausch & Lomb, Rochester, NY, Etats-Unis) ou le Pentacam (Oculus, Wetzlar, Allemagne) qui incluent un traitement automatique des données recueillies pour donner instantanément une cartographie des courbures antérieure et postérieure ainsi que de l'épaisseur cornéenne. D'autres méthodes d'imagerie topographiques, auparavant réservées à la recherche, commencent à s'étendre à l'usage clinique comme la tomographie par cohérence optique (OCT), la microscopie confocale ou encore l'échographie à très haute fréquence (50-100 MHz) [4][5].

Ces estimations morphologiques n'étant pas suffisamment discriminantes dans de nombreux cas, il s'est avéré essentiel de pouvoir caractériser les propriétés biomécaniques propres à chaque cornée, que ce soit pour améliorer la mesure de pression intraoculaire, établir un diagnostic précis pour mieux planifier une procédure de chirurgie réfractive ou suivre l'évolution post-opératoire.

De nombreuses expériences de traction axiale ont été menées sur des bandes découpées dans des cornées pour tracer des courbes contraintes-déformations [6][7]. Cependant, les propriétés d'un morceau de cornée découpée diffèrent de celles d'une cornée entière. A ces tests ont donc été préférés les tests d'inflation sur des cornées entières *ex vivo* [8]. Les premières courbes

obtenues mettent en évidence le comportement élastique non-linéaire de la cornée. Des simulations par éléments finis ont également permis de modéliser le comportement de la cornée en prenant en compte la complexité de la microstructure du stroma [9].

Les recherches ont progressivement évolué vers des techniques applicables *in vivo*. L'*Ocular Response Analyzer* (ORA®, Reichert, Depew, NY, Etats-Unis) [10], commercialisé depuis 2005, consiste à observer l'hystérèse de la cornée soumise à un cycle d'indentation. Un jet d'air pulsé est envoyé pour exercer une montée puis une descente de pression sur le sommet de la cornée. La déformation du centre de la cornée est estimée optiquement par la mesure de l'angle de réflexion d'un faisceau infrarouge envoyé sur la cornée. Cela permet de repérer les deux instants (l'un pendant la montée et l'autre pendant la descente en pression) auxquels la cornée est plane. L'écart entre les deux valeurs de pression correspondantes, appelé « coefficient d'hystérèse », est proposé pour évaluer la viscoélasticité de la cornée.

Basé sur le même principe, le Corvis® ST (Oculus, Wetzlar, Allemagne) a été lancé en 2011. L'amélioration apportée par le Corvis® ST est l'utilisation d'une caméra optique rapide (4330 images par seconde) permettant d'obtenir un film de la déformation de la cornée sur toute une section. De nombreux paramètres de sortie sont proposés : l'épaisseur cornéenne, l'amplitude des déformations, les deux instants d'aplanation, la longueur du segment aplani, etc... Il est toutefois difficile d'extraire de tous ces paramètres une quantification des modules élastiques de la cornée.

Une technique d'élastographie ultrasonore par onde de surface (*Surface Wave Elastometry*) a été développée en 2007 [11]. Dans cette méthode, la vitesse de propagation d'une onde de Rayleigh basse fréquence (quelques kilohertz) est mesurée entre deux transducteurs distants de plusieurs millimètres. La vitesse d'une onde de Rayleigh est liée au module d'Young. L'inconvénient de cette méthode de mesure point à point est la nécessité d'effectuer un balayage mécanique pour caractériser la totalité de la surface cornéenne.

Le problème d'une mesure *in vivo* fiable des propriétés élastiques de la cornée reste donc aujourd'hui non résolu.

## **1.2.2. La peau**

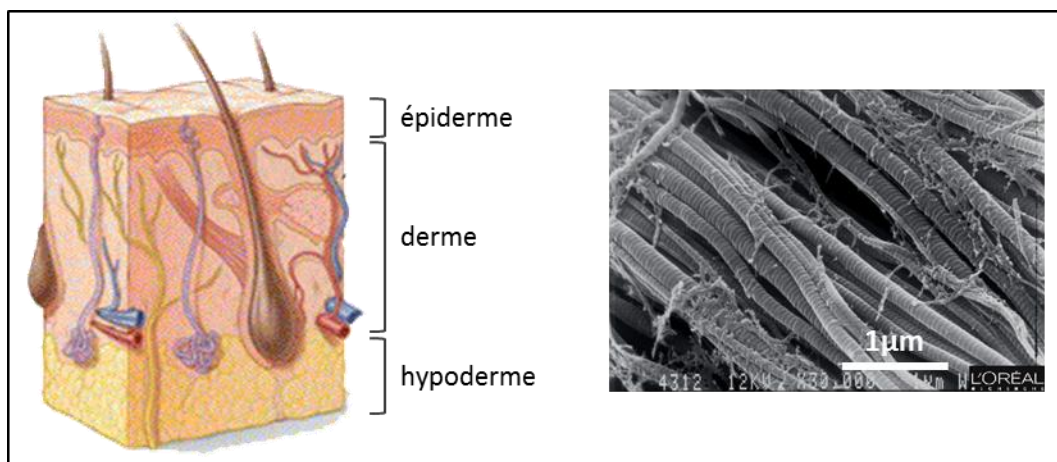
### **1.2.2.1. Anatomie de la peau**

La peau est l'organe le plus étendu du corps humain. Son rôle est d'assurer une protection physique des organes internes et de réguler la température et l'hydratation du corps. Elle est composée de trois couches : l'épiderme, le derme et l'hypoderme (Figure 1.5).

L'épiderme est la barrière externe, composée de plusieurs couches de cellules d'une épaisseur totale de 100  $\mu\text{m}$  en moyenne. Il se renouvelle régulièrement par migration des cellules vers la surface, où elles meurent : c'est le processus de desquamation de la peau.

Le derme est la couche principale de la peau. Son épaisseur varie de un à plusieurs millimètres selon les sites corporels. Il est composé de deux couches : le derme superficiel ou papillaire, qui assure la jonction avec l'épiderme, et le derme réticulaire qui est la couche la plus épaisse. La matrice extracellulaire du derme réticulaire est composée à 70% de fibres de collagène (majoritairement du type I et III) organisées en faisceaux parallèles qui sont reliés entre eux par des fibres élastiques (principalement de l'élastine et des microfibrilles de fibrilline) (Figure 1.5). Le collagène assure la résistance mécanique de la peau, tandis que l'élastine permet à la peau de revenir à l'état initial après une déformation. Ces fibres sont synthétisées par les fibroblastes, des cellules responsables de la régulation du contenu de la matrice extracellulaire.

L'hypoderme est un tissu adipeux situé sous le derme. Il sert ainsi de réserve d'énergie stockée sous forme de graisse. Son épaisseur varie de quelques millimètres à plusieurs centimètres selon les sites corporels et la corpulence. L'hypoderme protège également les organes internes des chocs.



**Figure 1.5 – Anatomie de la peau. A droite : image en microscopie électronique à balayage des fibres de collagène et d'élastine du derme réticulaire. Les faisceaux de fibres de collagène sont entourés par un réseau de fibres élastiques enchevêtrées. Source : [L'Oréal Recherche].**

### 1.2.2.2. Enjeux des études biomécaniques en dermatologie

La biomécanique de la peau est l'objet d'un grand nombre d'études cosmétiques qui visent en particulier à comprendre les effets du vieillissement (dû à l'âge ou à l'exposition au soleil) et à les quantifier, car les scores cliniques utilisés par les dermatologues restent pour la plupart très subjectifs.

Il existe par ailleurs des maladies génétiques causant des déficiences en collagène ou en élastine, ce qui entraîne une hyperlaxité de la peau (syndrome d'Ehler-Danlos, syndrome de

Marfan, cutis laxa, etc...). Ces pathologies peuvent toucher non seulement la peau mais également d'autres organes comme le système vasculaire ou le squelette, réduisant ainsi l'espérance de vie des sujets atteints. Les œdèmes lymphatiques, dus à un mauvais drainage du liquide lymphatique hors des tissus conjonctifs, peuvent également provoquer une fibrose de la peau par accumulation de protéines dans les tissus.

La compréhension du comportement élastique de la peau est également fondamentale pour optimiser la synthèse de peau artificielle, utilisée notamment pour les greffes de peau chez les grands brûlés, ou pour mieux appréhender les problèmes de cicatrisation.

### **1.2.2.3. Etat de l'art des mesures biomécaniques en dermatologie**

Il existe toute une panoplie de tests mécaniques pour estimer les propriétés élastiques de la peau, développés dès les années 1970 [12][13]. La torquemétrie consiste à exercer une torsion à l'aide d'un disque rotatif collé à la surface de la peau. L'angle de rotation obtenu pour un couple donné est lié à l'extensibilité de la peau [14]. La cutométrie fonctionne par succion : une dépression est appliquée à la surface de la peau et le paramètre mesuré est la hauteur de peau soulevée [15][16][17]. Selon la surface de la zone d'intérêt, on sollicite les couches plus ou moins profondes de la peau. Différents extensiomètres ont également été développés pour étudier les déformations de la peau soumise à une traction axiale. Les premiers modèles n'étaient utilisables que *ex vivo* sur des bandelettes de peau fixées à chaque extrémité sur des supports puis étirées. Des extensiomètres applicables *in vivo* ont ensuite été mis au point [18] : deux patins sont collés à la surface de la peau puis sont déplacés dans des sens opposés avec une contrainte connue. Les déplacements de la peau sont imagés optiquement [19] ou échographiquement [20]. Quelle que soit la méthode de sollicitation mécanique utilisée, l'analyse dynamique des déformations a permis de mettre en avant les propriétés élastiques complexes de la peau (visocélasticité, non-linéarité élastique, anisotropie). Cependant, tous ces instruments sont très opérateur-dépendants et donnent différents paramètres système-dépendants qu'il est difficile de comparer. Par ailleurs, ces paramètres correspondent à des propriétés qui sont moyennées sur toute l'épaisseur de la peau, sans distinction des contributions des différentes couches.

Une première technique d'élastographie transitoire a été développée au laboratoire en 2003 : le palpeur acoustique [21], qui crée des ondes de cisaillement transitoires plutôt que des sollicitations mécaniques quasi-statiques comme proposé jusqu'alors. Un anneau est monté sur un pot vibrant pour générer une onde mécanique basse fréquence dans la peau. Un transducteur fixe placé au centre de l'anneau permet de calculer la vitesse de cette onde mécanique, qui est d'autant plus élevée que le module d'Young est grand. Les résultats permettent de différencier l'élasticité du derme de celle de l'hypoderme mais ils souffrent d'une forte variance liée au mode de génération de l'onde de cisaillement.

## 1.3. Etat de l'art de l'élastographie ultrasonore

Nous allons présenter ici diverses stratégies d'élastographie par ultrasons, développées au cours des vingt dernières années dans le but de fournir une mesure physique quantitative de l'élasticité des milieux mous. Le principe commun à ces techniques est d'appliquer une contrainte sur le tissu et d'observer sa réponse mécanique par imagerie ultrasonore.

### 1.3.1. Imagerie de déformation

La première méthode développée est l'élastographie statique [22]. Elle consiste à comprimer de façon statique le tissu et à imager par échographie les déformations résultantes. L'idée est que les structures rigides se déforment moins que les structures molles. Le champ des déformations donne ainsi une cartographie des zones plus ou moins rigides. Le module d'Young est calculé comme étant le rapport contrainte/déformation.

Des variantes sont basées sur une sollicitation mécanique comme en sonoélasticité [23]. La sonoélasticité consiste à exercer une sollicitation dynamique monochromatique par un piston placé à la surface du tissu et vibrant à basse fréquence (quelques centaines de hertz) puis à détecter de manière stroboscopique l'amplitude des vibrations créées dans le tissu. La détection se fait par la mesure du décalage en fréquence du signal ultrasonore induit par l'effet Doppler dû aux déplacements du tissu.

Il a ensuite été proposé d'utiliser la pression de radiation ultrasonore comme source de cisaillement [2]. Grâce à cette méthode, appelée SWEI (*Shear Wave Elasticity Imaging* ou élastographie par onde de cisaillement), un cisaillement peut être généré à distance dans le tissu en focalisant un faisceau ultrasonore pendant une durée relativement longue par rapport aux durées utilisées pour l'imagerie.

La vibroacoustographie [24] par exemple, utilise la focalisation de deux faisceaux ultrasonores de fréquences légèrement différentes pour créer une excitation mécanique basse fréquence (égale au décalage en fréquence des deux faisceaux incidents). Les vibrations du tissu sont enregistrées par un hydrophone.

Une autre méthode utilisant la force de radiation ultrasonore est l'ARFI (*Acoustic Radiation Force Imaging*) [25]. Pour cette technique, la force de radiation est appliquée seulement de façon transitoire et par un seul faisceau ultrasonore. Afin de pouvoir appliquer cette technique sur un échographe conventionnel, l'élasticité du milieu est caractérisée en mesurant l'amplitude du déplacement créé par la force de radiation à l'endroit même de la poussée.

L'inconvénient majeur des techniques d'imagerie de déformation est l'aspect non quantitatif des résultats. Il est en effet impossible à ce jour de connaître précisément la contrainte locale appliquée, ce qui biaise l'estimation du module d'Young.

### 1.3.2. Mesure de vitesse de propagation

Dans le but d'obtenir des mesures quantitatives, une approche résolument différente a été développée, visant à caractériser la réponse mécanique d'un milieu non plus par l'amplitude des déformations mais par la vitesse de propagation de ces déformations. La vitesse de propagation d'ondes élastiques dans un solide est en effet liée aux modules élastiques de ce solide. La propagation d'ondes élastiques est régie par l'équation du mouvement :

$$\rho \frac{\partial^2 \vec{u}}{\partial t^2} = \overrightarrow{\text{div}}(\sigma) + \vec{F}$$

**Équation 1.3**

où  $\rho$  est la densité du milieu,  $\vec{u}$  est le champ de déplacements,  $\vec{F}$  est la force volumique,  $\sigma$  est le tenseur des contraintes.

En combinant cette équation avec la loi de Hooke généralisée (

Équation 1.1) et l'expression du tenseur des contraintes d'un solide homogène isotrope (Équation 1.2), on obtient l'équation de Navier :

$$\frac{\partial^2 \vec{u}}{\partial t^2} = \frac{\lambda + 2\mu}{\rho} \overrightarrow{\text{grad}}(\text{div}(\vec{u})) - \frac{\mu}{\rho} \overrightarrow{\text{rot}}(\overrightarrow{\text{rot}}(\vec{u}))$$

**Équation 1.4**

$c_L = \sqrt{(\lambda + 2\mu)/\rho}$  apparaît alors comme la vitesse longitudinale (onde de compression) et  $c_T = \sqrt{\mu/\rho}$  apparaît comme la vitesse transversale (onde de cisaillement).

L'une des premières techniques d'élastographie par mesure de vitesse d'onde de cisaillement est l'élastographie impulsionnelle unidimensionnelle [26], qui utilise un transducteur mono-élément monté sur un piston et placé à la surface du tissu. Le piston donne une secousse locale et brève qui induit une onde de cisaillement dans le tissu qui se propage radialement. Les déplacements sont détectés le long de l'axe d'imagerie du transducteur par corrélation des échos rétrodiffusés à une cadence élevée (1000 tirs par seconde), ce qui permet de déterminer la vitesse de propagation de l'onde de cisaillement. Une variante est l'élastographie impulsionnelle bidimensionnelle [27][28][29] pour laquelle le mono-élément est remplacé par une barrette échographique linéaire pour obtenir un plan d'imagerie à deux dimensions. La mise en œuvre de cette variante est rendue possible par l'implémentation d'un mode d'imagerie échographique ultrarapide (plusieurs milliers d'images par seconde) par ondes planes sur lequel nous reviendrons dans le chapitre suivant.



L'imagerie ultrarapide a ensuite été combinée avec la force de radiation ultrasonore pour donner l'élastographie par SSI (*Supersonic Shear wave Imaging*) [30]. Dans les chapitres suivants, nous nous concentrerons sur cette technique qui est l'objet de cette thèse.

### 1.3.3. Vers l'estimation des paramètres viscoélastiques

Dès les premières études menées sur les tissus biologiques, il s'est avéré que leur comportement était plus complexe que celui d'un simple solide élastique : la réponse d'un tissu soumis à une contrainte peut présenter des dépendances temporelles (temps de relaxation, hystérèse, etc...). Cela est dû à la viscosité. Ainsi, les recherches dans le domaine de l'élastographie se portent maintenant sur l'estimation non plus de l'élasticité seule, mais de la viscoélasticité.

La viscoélasticité des tissus biologiques est habituellement décrite par le modèle de Kelvin-Voigt qui consiste à considérer que le milieu équivaut à un ressort (élasticité) et un amortisseur (viscosité) placés en parallèle (Figure 1.6).

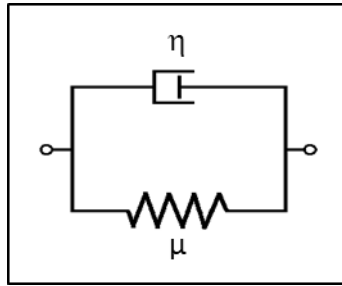


Figure 1.6 – Modèle rhéologique de Kelvin-Voigt.

La relation entre contrainte et déformation système s'exprime alors avec un terme d'amortissement donnant lieu à la loi de Hooke généralisée :

$$\sigma = \bar{C}\varepsilon + \bar{\eta} \frac{\partial \varepsilon}{\partial t}$$

Équation 1.5

où  $\sigma$  est la contrainte,  $\varepsilon$  la déformation, le  $\bar{C}$  tenseur des contraintes élastiques et  $\bar{\eta}$  le tenseur local de viscosité.

Le tenseur de viscosité a les mêmes symétries que le tenseur des contraintes. Dans notre cas, nous supposons que la viscosité de compression est nulle et nous ne considérons que la viscosité de cisaillement  $\eta_{44} = \eta$ . L'équation du mouvement devient alors :

$$\frac{\partial^2 \vec{u}}{\partial t^2} = \frac{\lambda + 2\mu}{\rho} \text{grad}(\text{div}(\vec{u})) - \frac{\mu}{\rho} \text{rot}(\text{rot}(\vec{u})) - \frac{\eta}{\rho} \frac{\partial}{\partial t} \text{rot}(\text{rot}(\vec{u}))$$

Équation 1.6

La viscosité apparaît sous la forme d'un terme d'amortissement. L'onde est donc atténuée au cours de sa propagation par la viscosité. Le terme d'amortissement entraîne des effets dispersifs : la vitesse de propagation et l'atténuation dépendent de la fréquence. Dans le cas d'une onde plane transverse traversant un tissu viscoélastique de type Kelvin-Voigt, on peut montrer que la vitesse de phase  $v_\phi$  et l'atténuation  $\alpha$  sont données par :

$$\begin{cases} v_\phi^2 = 2c_T^2 \left( \frac{1 + \omega^2 \tau^2}{1 + \sqrt{1 + \omega^2 \tau^2}} \right) \\ \alpha^2 = \frac{\omega^2}{2c_T^2} \left( \frac{\sqrt{1 + \omega^2 \tau^2} - 1}{1 + \omega^2 \tau^2} \right) \xrightarrow{\omega\tau \ll 1} \frac{\omega^2 \tau}{2c_T} \end{cases}$$

Équation 1.7

avec  $\omega$  la pulsation,  $c_T$  la vitesse transverse et  $\tau = \eta/\mu$  un temps de relaxation caractéristique.

Les techniques d'élastographie ont été améliorées pour mesurer la dépendance fréquentielle de la vitesse de phase de l'onde de cisaillement. L'ajustement par le modèle de Kelvin-Voigt (Équation 1.7) permet ensuite de remonter au module de cisaillement et à la viscosité.

Ainsi, la SDUV (*Shear Dispersion Ultrasound Vibrometry*) [31] a été dérivée de la vibroacoustographie. Le tissu est excité par des vibrations monochromatiques à différentes fréquences. Pour chaque fréquence, deux capteurs placés en deux points du passage de l'onde de cisaillement enregistrent la phase des déplacements afin de calculer la vitesse de phase entre ces deux points. Cette technique reste cependant difficile à mettre en œuvre dans des configurations cliniques.

La *Shear Wave Spectroscopy* [32][33] est quant à elle issue de l'élastographie par SSI. La force de radiation permet de générer en un seul tir focalisé une onde de cisaillement de large spectre. L'analyse fréquentielle par transformée de Fourier permet d'extraire la vitesse de phase de chaque fréquence. Un avantage de la *Shear Wave Spectroscopy* est sa capacité à réaliser des estimations *in vivo* à l'aide de sondes échographiques conventionnelles.

## 1.4. Objectifs de la thèse

L'objectif de cette thèse est de mettre au point une élastographie haute résolution pour caractériser des organes de dimensions submillimétriques. Nous avons évoqué dans ce chapitre l'intérêt clinique d'un tel outil en dermatologie et en ophtalmologie. Il existe également un

vaste champ d'applications en imagerie du petit animal, modèle très souvent utilisé pour la validation préclinique de protocoles médicaux. Cette thèse porte donc d'une part sur l'implémentation de la technique SSI sur un prototype d'échographe ultrarapide (jusqu'à 30000 images par seconde) haute fréquence (jusqu'à 20 MHz), développé en collaboration avec la société Supersonic Imagine®, et d'autre part sur l'application de l'élastographie SSI au cas particulier des tissus stratifiés à fort contraste d'élasticité présents en ophtalmologie et en dermatologie.

Dans un premier temps, nous avons mis en œuvre les séquences d'acquisition SSI pour obtenir des cartographies *ex vivo* et *in vivo* de vitesse d'onde de cisaillement dans la peau et dans la cornée, présentées dans le chapitre 2. Ces organes imposent des conditions aux limites particulières pour la propagation d'ondes de cisaillement. Aussi, nous proposons dans le chapitre 3 un contexte théorique et une nouvelle méthode d'inversion adaptée à ces géométries pour permettre de calculer les modules élastiques. Dans le chapitre 4, nous mettons en évidence quelques propriétés intrinsèques communes à la peau et à la cornée telles que l'anisotropie et la non-linéarité élastiques. Enfin, les chapitres 5 et 6 montrent le potentiel clinique de l'élastographie haute résolution à travers des études de faisabilité réalisées sur diverses applications ophtalmologiques et dermatologiques.

## 1.5. Références

- [1] D. Royer and E. Dieulesaint, *Elastic Waves in Solids I: Free and Guided Propagation*. 2000.
- [2] A. P. Sarvazyan, O. V. Rudenko, S. D. Swanson, J. B. Fowlkes, and S. Y. Emelianov, "Shear Wave Elasticity Imaging: A New Ultrasonic Technology of Medical Diagnosis," *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 24, no. 9, pp. 1419–1435, 1998.
- [3] Y. Komai and T. Ushiki, "The three-dimensional organization of collagen fibrils in the human cornea and sclera.," *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 32, no. 8, pp. 2244–58, Jul. 1991.
- [4] R. H. Silverman, J. Cannata, K. K. Shung, O. Gal, M. Patel, H. O. Lloyd, E. J. Feleppa, and D. J. Coleman, "75 MHz Ultrasound Biomicroscopy of Anterior Segment of Eye," *Ultrasonic Imaging*, vol. 28, no. 3, pp. 179–188, 2006.
- [5] C. J. Pavlin and F. S. Foster, "Ultrasound Biomicroscopy: High-Frequency Ultrasound Imaging of the Eye at Microscopic Resolution," *Radiologic Clinics of North America*, vol. 36, no. 6, pp. 1047–1058, 1998.
- [6] Y. Zeng, J. Yang, K. Huang, Z. Lee, and X. Lee, "A comparison of biomechanical properties between human and porcine cornea.," *Journal of Biomechanics*, vol. 34, no. 4, pp. 533–7, Apr. 2001.

- [7] G. Wollensak, E. Spoerl, and T. Seiler, "Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin-ultraviolet-A-induced cross-linking," *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, vol. 29, no. 9, pp. 1780–1785, Sep. 2003.
- [8] J. O. Hjortdal, "Regional elastic performance of the human cornea.," *Journal of Biomechanics*, vol. 29, no. 7, pp. 931–42, Jul. 1996.
- [9] J. Liu and C. J. Roberts, "Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement: quantitative analysis.," *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, vol. 31, no. 1, pp. 146–55, Jan. 2005.
- [10] D. A. Luce, "Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer," *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, vol. 31, no. 1, pp. 156–162, 2005.
- [11] W. J. Dupps, M. V. Netto, S. Herekar, and R. R. Krueger, "Surface Wave Elastometry of the Cornea in Porcine and Human Donor Eyes," *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, vol. 23, no. 1, pp. 66–75, 2007.
- [12] B. Finlay, "Dynamic mechanical testing of human skin in vivo," *Journal of Biomechanics*, vol. 3, no. 6, pp. 557–558, 1970.
- [13] H. L. Stark, "Directional variations in the extensibility of human skin," *British Journal of Plastic Surgery*, vol. 30, no. 2, pp. 105–114, 1977.
- [14] P. G. Agache, C. Monneur, J. L. Leveque, and J. De Rigal, "Mechanical properties and Young's modulus of human skin in vivo," *Archives of Dermatological Research*, vol. 232, pp. 221–232, 1980.
- [15] A. O. Barel, W. Courage, and P. Clarys, "Suction method for the measurement of skin mechanical properties: the Cutometer," in *Handbook of Non-Invasive Methods and the Skin*, CRC Press., J. Serup and G. Jemec, Eds. London: , 1995, pp. 335–339.
- [16] S. Diridollou, M. Berson, V. Vabre, D. Black, B. Karlsson, F. Auriol, J. M. Gregoire, C. Yvon, L. Vaillant, Y. Gall, and F. Patat, "An in vivo method for measuring the mechanical properties of the skin using ultrasound," *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 24, no. 2, pp. 215–224, 1998.
- [17] S. Diridollou, F. Patat, F. Gens, L. Vaillant, D. Black, J. M. Lagarde, Y. Gall, and M. Berson, "In vivo model of the mechanical properties of the human skin under suction," *Skin Research and Technology*, vol. 6, no. 4, pp. 214–221, 2000.
- [18] C. W. Gunner, W. C. Hutton, and T. E. Burlin, "The mechanical properties of skin in vivo - A portable hand-held extensometer," *British Journal of Dermatology*, vol. 100, no. 2, pp. 161–163, 1979.
- [19] P. Vescovo, D. Varchon, and P. Humbert, "In vivo tensile tests on human skin: the extensometers," in *Bioengineering of the skin: Skin Biomechanics*, CRC Press., P. Elsner, E. Berardesca, K. P. Wilhelm, and H. I. Maibach, Eds. 2002, pp. 70–90.
- [20] Y. Mofid, G. Josse, S. Gahagnon, A. Delalleau, and F. Ossant, "Mechanical skin thinning-to-thickening transition observed in vivo through 2D high frequency elastography.," *Journal of Biomechanics*, vol. 43, no. 15, pp. 2954–2962, Nov. 2010.

- [21] J.-L. Gennisson, "Le palpeur acoustique: un nouvel outil d'investigation des tissus biologiques," Université Paris VI Pierre et Marie Curie, 2003.
- [22] J. Ophir, I. Céspedes, H. Ponnekanti, Y. Yazdi, and X. Li, "Elastography a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues," *Ultrasonic Imaging*, vol. 13, pp. 111–134, 1991.
- [23] K. J. Parker, S. R. Huang, R. A. Musulin, and R. M. Lerner, "Tissue response to mechanical vibrations for sonoelasticity imaging," *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 16, no. 3, pp. 241–246, 1990.
- [24] M. Fatemi and J. F. Greenleaf, "Vibro-acoustography: an imaging modality based on ultrasound-stimulated acoustic emission.," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 96, no. 12, pp. 6603–8, Jun. 1999.
- [25] K. Nightingale, M. S. Soo, R. Nightingale, and G. Trahey, "Acoustic radiation force impulse imaging: in vivo demonstration of clinical feasibility.," *Ultrasound in medicine & biology*, vol. 28, no. 2, pp. 227–35, Feb. 2002.
- [26] S. Catheline, "Interférométrie-speckle ultrasonore: Application à la mesure d'élasticité," Université Paris VII Denis Diderot, 1998.
- [27] L. Sandrin, M. Tanter, S. Catheline, and M. Fink, "Shear modulus imaging with 2-D transient elastography," *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, vol. 49, no. 4, pp. 426–435, 2002.
- [28] M. Tanter, J. Bercoff, L. Sandrin, and M. Fink, "Ultrafast compound imaging for 2-D motion vector estimation: application to transient elastography," *IEEE transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency control*, vol. 49, no. 10, pp. 1363–1374, 2002.
- [29] J. Bercoff, S. Chaffai, M. Tanter, L. Sandrin, S. Catheline, M. Fink, J. L. Gennisson, and M. Meunier, "In vivo breast tumor detection using transient elastography," *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 29, no. 10, pp. 1387–1396, Oct. 2003.
- [30] J. Bercoff, "L'imagerie échographique ultrarapide et son application à l'étude de la viscoélasticité du corps humain," Université Paris VII Denis Diderot, 2004.
- [31] S. Chen, M. W. Urban, C. Pislaru, R. Kinnick, Y. Zheng, A. Yao, and J. F. Greenleaf, "Shearwave Dispersion Ultrasound Vibrometry (SDUV) for Measuring Tissue Elasticity and Viscosity," *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, vol. 56, no. 1, pp. 55–62, 2009.
- [32] T. Deffieux, "Palpation par force de radiation ultrasonore et échographie ultrarapide : Applications à la caractérisation tissulaire in vivo.," Université Paris VII Denis Diderot, 2008.
- [33] M. Muller, J.-L. Gennisson, T. Deffieux, M. Tanter, and M. Fink, "Quantitative viscoelasticity mapping of human liver using supersonic shear imaging: preliminary in vivo feasibility study.," *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 35, no. 2, pp. 219–229, Feb. 2009.

# Chapitre 2 – Implémentation haute fréquence de l'élastographie par *Supersonic Shear wave Imaging*

---

## Sommaire

2.1.	Introduction.....	26
2.2.	Principe général de l'élastographie par <i>Supersonic Shear wave Imaging</i> (SSI) .....	26
2.2.1.	Force de radiation ultrasonore .....	26
2.2.2.	Imagerie ultrarapide par ondes planes.....	28
2.2.3.	Inversion par estimation du temps de vol .....	31
2.2.3.1.	Détection des déplacements par autocorrélation .....	31
2.2.3.2.	Algorithme d'inversion par le temps de vol .....	32
2.2.4.	Résumé.....	33
2.3.	Implémentation haute fréquence.....	33
2.3.1.	Le prototype d'échographe Aixplorer® haute fréquence.....	34
2.3.2.	Les sondes échographiques .....	35
2.3.3.	Normes de sécurité pour l'utilisation des ultrasons en diagnostic .....	36
2.3.4.	Premières images à haute fréquence .....	38
2.4.	Conclusion du chapitre.....	40
2.5.	Références.....	40

## 2.1. Introduction

Au cours des dernières années, la technique d'élastographie par *Supersonic Shear wave Imaging* (SSI) a démontré son potentiel clinique sur de nombreux organes. Diverses applications ont été testées avec succès telles que la détection de tumeurs du sein [1], l'évaluation de la fibrose du foie [2], ou encore l'évaluation des propriétés élastiques lors de la contraction de muscles comme le biceps [3] et le myocarde [4]. L'objectif de cette thèse est d'augmenter la résolution spatiale de la technique SSI afin de la transférer vers des organes aux dimensions millimétriques : œil, peau, petit animal. Pour cela, il est nécessaire d'implémenter la technique à de plus hautes fréquences ultrasonores (jusqu'à 20MHz). Il a donc fallu faire fabriquer des barrettes échographiques émettant à 20MHz ainsi qu'adapter et réaliser la programmation des séquences d'un nouveau prototype d'échographe comportant des cartes électroniques capables d'échantillonner ces signaux ultrasonores.

## 2.2. Principe général de l'élastographie par *Supersonic Shear wave Imaging* (SSI)

Comme énoncé dans le chapitre 1, la technique SSI repose sur l'utilisation de la force de radiation ultrasonore comme source de cisaillement, combinée avec un échographe ultra-rapide capable d'atteindre de très hautes cadences d'imagerie. L'avantage majeur de cette technique réside dans l'utilisation d'une unique sonde ultrasonore pour créer le cisaillement et imager sa propagation. Cette technique a été mise au point au laboratoire lors de la thèse de J. Bercoff en 2004 [5].

### 2.2.1. Force de radiation ultrasonore

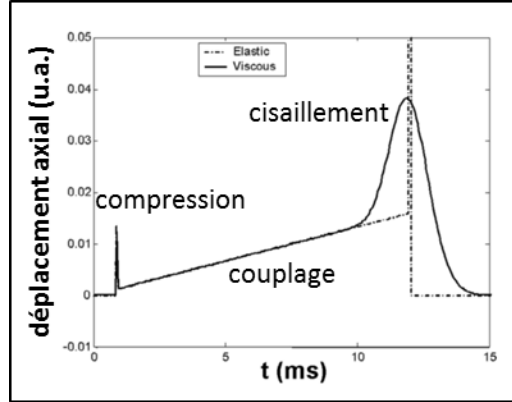
Il est possible d'appliquer une force de radiation dans un tissu en focalisant un faisceau ultrasonore pendant une certaine durée (typiquement de quelques dizaines à quelques centaines de microsecondes). Cette poussée résulte d'un transfert de quantité de mouvement de l'onde ultrasonore vers le tissu. La réponse du tissu à une force volumique est la solution de l'équation de Navier avec un terme source :

$$\frac{\partial^2 \vec{u}}{\partial t^2} = \frac{\lambda + 2\mu}{\rho} \text{grad}(\text{div}(\vec{u})) - \frac{\mu}{\rho} \text{rot}(\text{rot}(\vec{u})) + \underbrace{\vec{f}}_{\text{force volumique}}$$

**Équation 2.1**

On peut résoudre cette équation en utilisant le formalisme des fonctions de Green : si la réponse à un terme source  $\vec{f}_0(\vec{r}, t) = \vec{a}\delta(t - t_0)\delta(\vec{r} - \vec{r}_0)$  localisé en temps et en espace est  $\vec{g}(\vec{r}, t)$ , alors la réponse à une force volumique  $\vec{f}(\vec{r}, t)$  quelconque est donné par la convolution

$\vec{u}(\vec{r}, t) = \vec{g}(\vec{r}, t) \otimes \vec{f}(\vec{r}, t)$ . Le calcul de la fonction de Green d'un tissu mou viscoélastique a été détaillé par J. Bercoff [6]. Il a été montré que la fonction de Green est la somme de trois termes : un terme de compression  $\vec{g}^L$ , un terme de cisaillement  $\vec{g}^T$ , et un terme de couplage  $\vec{g}^{LT}$ . L'allure de la fonction de Green pour un milieu viscoélastique (module d'Young de 1 kPa et viscosité de cisaillement de 0,2 Pa.s) est représentée sur la Figure 2.1.



**Figure 2.1 – Simulation de la réponse temporelle observée en un point d'un milieu élastique (pointillés) ou viscoélastique (ligne continue) à un terme source localisé en temps et en espace. Source : [6]**

La force de radiation ultrasonore  $\vec{F}$  en un point de l'espace  $\vec{r}$  et à l'instant  $t$  peut être exprimée par :

$$\vec{F}(\vec{r}, t) = \frac{2\alpha}{c} I(\vec{r}, t) \text{rect}_T(t) \vec{e}_z$$

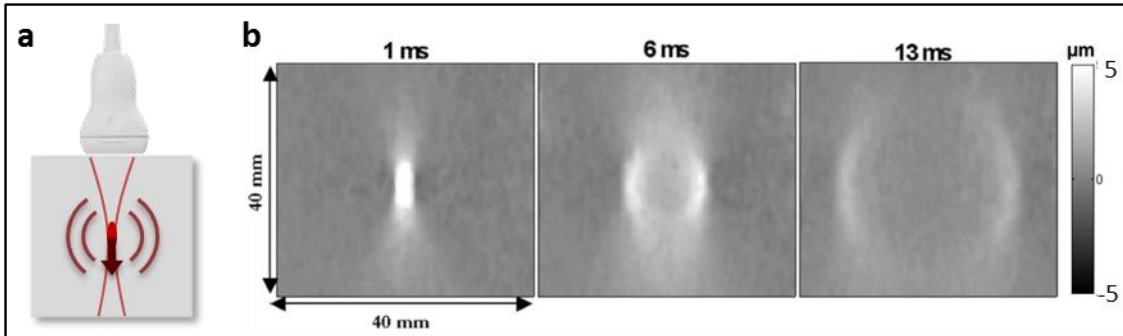
### Équation 2.2

où  $\alpha$  est l'atténuation ultrasonore,  $c$  est la vitesse du son,  $I$  est l'intensité acoustique,  $T$  est la durée du tir ultrasonore et  $\vec{e}_z$  est la direction parallèle à l'axe du faisceau ultrasonore. Cette force est appliquée en tout point de la tache focale ultrasonore. La réponse du tissu est la convolution en temps et en espace de la fonction de Green précédemment décrite par la force de radiation. Ainsi, la durée et l'étendue spatiale d'application de la force de radiation définit l'allure du déplacement généré. En particulier, le contenu fréquentiel sera d'autant plus large que la durée du tir est courte et que la tache focale est petite.

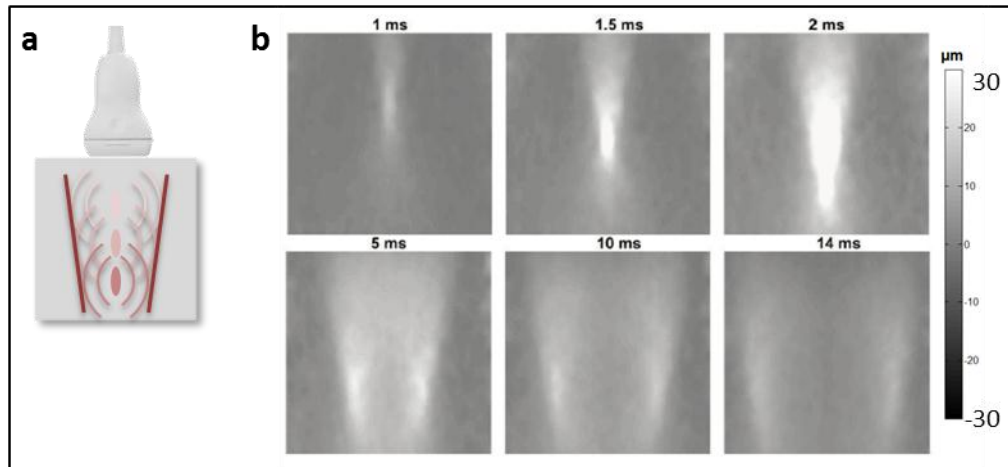
La Figure 2.2 montre un exemple des déplacements axiaux obtenus dans un gel d'agar-gélatine. De tels déplacements peuvent être mesurés par ultrasons en évaluant, sur les signaux rétrodiffusés, le décalage temporel entre deux acquisitions ultrasonores successives. Dans cet exemple, la fréquence ultrasonore utilisée vaut 4,3 MHz et la durée de la poussée vaut 100  $\mu$ s. A la fin de la poussée, la relaxation du tissu propage le déplacement axial transversalement à l'axe de la poussée, générant ainsi une onde de cisaillement dans le tissu. Dans la technique SSI, une astuce consiste à faire interférer constructivement plusieurs fronts d'onde de cisaillement afin d'augmenter l'amplitude des déplacements induits. Pour cela, il faut déplacer la source de



cisaillement à une vitesse plus élevée que la vitesse de propagation de l'onde de cisaillement. On parle alors de régime « supersonique » [7] et l'onde résultante constitue un « cône de Mach ». On obtient alors un front d'onde plan, comme illustré sur la Figure 2.3, qui permet de propager le cisaillement dans toute la profondeur du tissu.



**Figure 2.2 – (a) Une force de radiation peut être exercée dans un tissu en émettant un tir ultrasonore focalisé à l'aide d'une barrette échographique conventionnelle. (b) Déplacements axiaux induits par force de radiation ultrasonore dans un gel d'agar-gélatine. La fréquence ultrasonore est 4,3 MHz, la durée du tir ultrasonore est 100  $\mu$ s. Source : [5]**

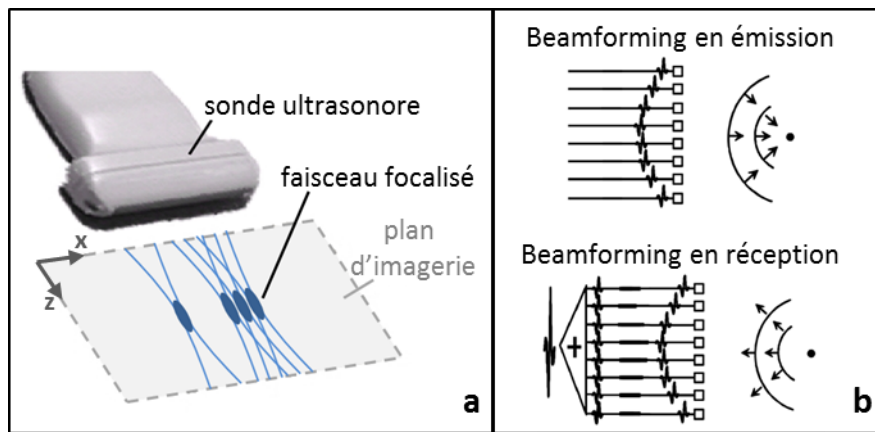


**Figure 2.3 – (a) Le point focal est déplacé à une vitesse supersonique par rapport à la vitesse de l'onde de cisaillement afin de créer une onde de cisaillement plane par interférences constructives. (b) Déplacements axiaux induits en régime supersonique dans un gel d'agar-gélatine. Dans cet exemple, la vitesse de l'onde de cisaillement est 2 m/s et la source de cisaillement est déplacée à 6 m/s. Source : [5]**

### 2.2.2. Imagerie ultrarapide par ondes planes

La vitesse de cisaillement dans les tissus mous est de l'ordre de quelques mètres par seconde. Le champ d'imagerie d'une barrette échographique standard a une largeur de quelques centimètres. Ainsi, une onde de cisaillement dans un tissu mou traverse le champ d'imagerie en quelques millisecondes. Il est donc nécessaire d'avoir une cadence d'imagerie très élevée pour pouvoir suivre sa propagation.

En échographie conventionnelle, une image est formée ligne par ligne (Figure 2.4-a). Chaque ligne est obtenue en émettant un tir ultrasonore focalisé et en recevant les échos provenant des diffuseurs présents dans le milieu. La juxtaposition des lignes, codées en niveaux de gris, forme l'image finale, appelée image B-mode. En émission, la focalisation se fait électroniquement en appliquant des retards sur chaque voie de façon à obtenir un maximum d'énergie au point focal (par interférence constructive) et peu d'énergie dans le reste de l'espace (par interférences destructives). C'est ce qu'on appelle le « *beamforming* », ou formation de voie, en émission (Figure 2.4-b, haut). A la réception, on applique également une loi de retards sur les échos reçus pour les remettre en phase avant de les sommer. On parle alors de « *beamforming* » en réception (Figure 2.4-b, bas).



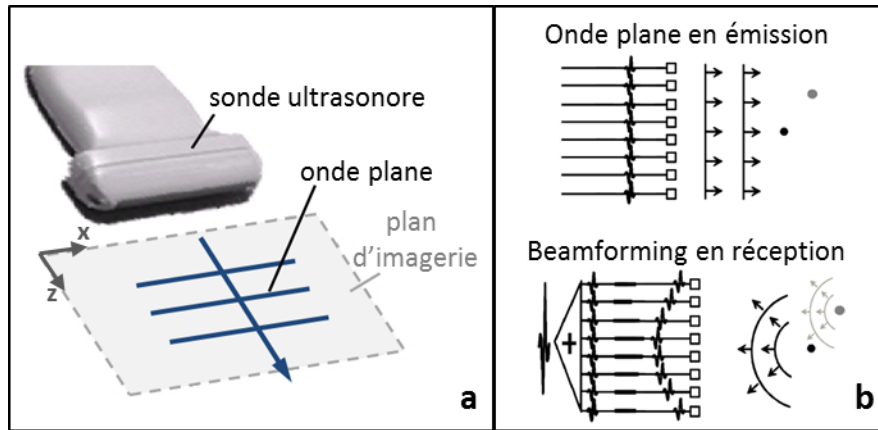
**Figure 2.4 – Formation d'une image B-mode en échographie conventionnelle. (a) L'image est formée ligne par ligne en balayant le plan d'imagerie avec le faisceau ultrasonore. (b) Une loi de retard est appliquée sur les différentes voies de la sonde ultrasonore à l'émission pour focaliser en un point donné, et à la réception pour reconstruire l'image.**

La durée  $dt$  de formation d'une image est donc proportionnelle au nombre de tirs nécessaires pour couvrir tout le champ d'imagerie :  $dt = n_{\text{tirs}} * 2d_{\text{max}}/c_{\text{us}}$  où  $d_{\text{max}}$  est la distance maximale parcourue par les ultrasons (dépendante de la profondeur d'imagerie) et  $c_{\text{us}}$  est la vitesse des ultrasons. Cette durée vaut typiquement plusieurs millisecondes, limitant la cadence d'imagerie à quelques centaines de Hz.

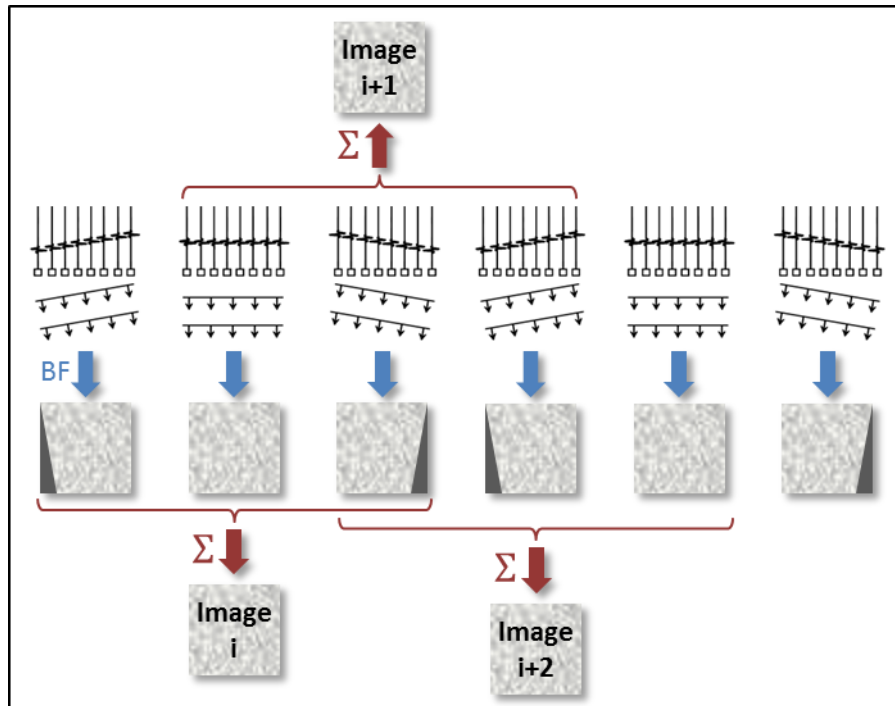
Le mode ultrarapide implémenté sur les échographes Aixplorer® consiste à supprimer l'étape de focalisation en émission. Un seul tir non focalisé, c'est-à-dire une onde plane, suffit à insonifier l'ensemble du plan d'imagerie. L'image est reconstruite en effectuant un *beamforming* en réception (Figure 2.5).

La durée de formation d'une image ne dépend donc plus que de la profondeur d'imagerie :  $dt = 2d_{\text{max}}/c_{\text{us}}$ . La cadence d'imagerie est donc augmentée d'un facteur  $n_{\text{tirs}}$  (classiquement 128 ou 256 pour les sondes échographiques conventionnelles) et peut alors atteindre plusieurs dizaines de kHz.

Dans le cas d'organes millimétriques tels que la peau ou la cornée, un champ de vue de l'ordre de 1cm x 1cm (largeur x profondeur) suffit. Une image peut alors être formée en moins de 30 microsecondes, ce qui permet d'atteindre des cadences d'imagerie de l'ordre de 30 000 images par seconde.



**Figure 2.5 – Mode d'imagerie ultrarapide implémenté sur les échographes Aixplorer®. (a) L'ensemble du plan d'imagerie est insonifié par l'émission d'une seule onde plane. (b) L'image est reconstruite par beamforming en réception.**



**Figure 2.6 – Mode d'imagerie ultrarapide multi-angle (compound cohérent) illustrée pour N=3 angles différents.**

Toutefois, le gain en cadence d'imagerie se fait au dépend de la qualité de l'image par rapport à l'imagerie focalisée. D'une part, la résolution latérale est dégradée par l'absence de focalisation en émission. D'autre part, la sensibilité (rapport signal à bruit, noté RSB) est

diminuée car l'énergie déposée en un point par l'onde plane est inférieure à l'énergie déposée par un tir focalisé.

Pour augmenter le rapport signal à bruit, on effectue une sommation cohérente de plusieurs tirs en onde plane afin de moyenner le bruit. Cette méthode est appelée « compound spatial cohérent » (Figure 2.6). Chaque onde plane est émise avec un angle différent afin d'obtenir différentes réalisations de speckle. Pour chaque angle, le *beamforming* en réception permet de reconstruire une image. Les images correspondant aux différents angles sont ensuite sommées de manière cohérente (sur les amplitudes) pour réduire le niveau de bruit. Cette sommation revient à recréer de manière synthétique une focalisation « virtuelle » à l'émission. L'image finale est formée par N tirs (N étant le nombre d'angles différents). Pour conserver une cadence d'imagerie maximale, la somme se fait sur une fenêtre glissante de largeur N : de cette façon, l'écart entre deux images finales successives est égal à l'écart entre deux tirs successifs.

### 2.2.3. Inversion par estimation du temps de vol

Les images acquises à cadence ultrarapide fournissent un film du milieu au cours de la propagation de l'onde de cisaillement. A partir de ce film, il faut d'abord détecter les déplacements induits par le passage de l'onde de cisaillement, puis en déduire la vitesse à laquelle cette onde se propage.

#### 2.2.3.1. Détection des déplacements par autocorrélation

Afin de détecter les déplacements induits dans le tissu, on effectue une comparaison du « *speckle* » ultrasonore acquis à l'instant  $t$  avec le speckle acquis à l'instant  $t+dt$ .

Dans notre cas, les signaux sont acquis sous forme de signaux I/Q complexes (modulation en deux composantes en quadrature de phase). L'opération de corrélation se réduit alors au calcul du déphasage entre les signaux I/Q.

Le signal reçu à l'instant  $t$  provenant d'un point de coordonnées  $(x,z)$  peut être mis sous la forme :

$$\begin{cases} s_{IQ}(t) = A(x,z)e^{-i(\omega-\omega_p)t} \\ t = 2z/c \end{cases}$$

**Équation 2.3**

avec  $\omega$  la pulsation ultrasonore,  $\omega_p$  la pulsation de la porteuse et  $c$  la vitesse des ultrasons.

Ainsi, le déphasage entre deux signaux reçus respectivement à  $t$  et  $t+dt$  est :

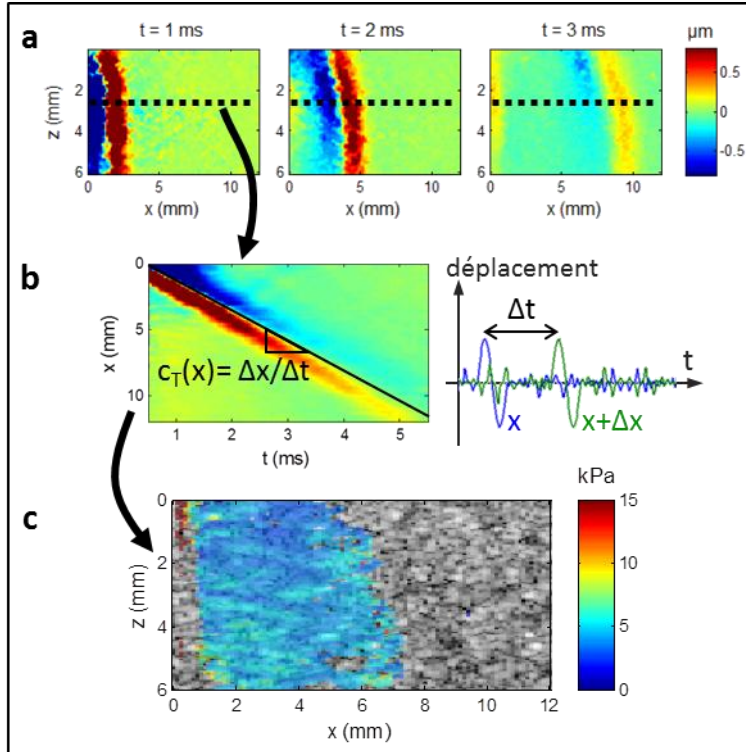
$$d\phi = \frac{\omega}{c} 2dz$$

**Équation 2.4**

avec  $dz$  le déplacement axial qui a eu lieu pendant l'intervalle de temps  $dt$ .

En itérant ce calcul sur toutes les lignes, et pour tous les instants  $t$ , on obtient un film des déplacements générés par le passage de l'onde de cisaillement (Figure 2.7-a).

### 2.2.3.2. Algorithme d'inversion par le temps de vol



**Figure 2.7 – Obtention de la carte d'élasticité d'un gel d'agar. (a) Carte des déplacements axiaux induits dans le gel par la propagation de l'onde de cisaillement à différents instants. (b) La vitesse de l'onde de cisaillement est calculée en chaque point par autocorrélation du champ de déplacements dans le plan  $(x,t)$  pour chaque profondeur. (c) On en déduit une cartographie du module d'Young (en couleur), qu'on peut superposer à l'image échographique (en niveaux de gris).**

A partir du film des déplacements, il est possible de déterminer la vitesse de propagation de l'onde de cisaillement par autocorrélation du champ de déplacements.

Le calcul s'effectue profondeur par profondeur (Figure 2.7-a) : à  $z$  fixé, on peut représenter la trace spatio-temporelle de l'onde de cisaillement (Figure 2.7-b).

Pour chaque ligne  $x$ , on calcule la corrélation entre le profil des déplacements de la ligne  $x$  et le profil de la ligne  $x + \Delta x$ . Le maximum de corrélation donne  $\Delta t$ , qui est l'écart de temps d'arrivée de l'onde entre les positions  $x$  et  $x + \Delta x$ . On en déduit alors la vitesse autour du point  $x$  :  $c_T(x, z) = \Delta x / \Delta t$ .

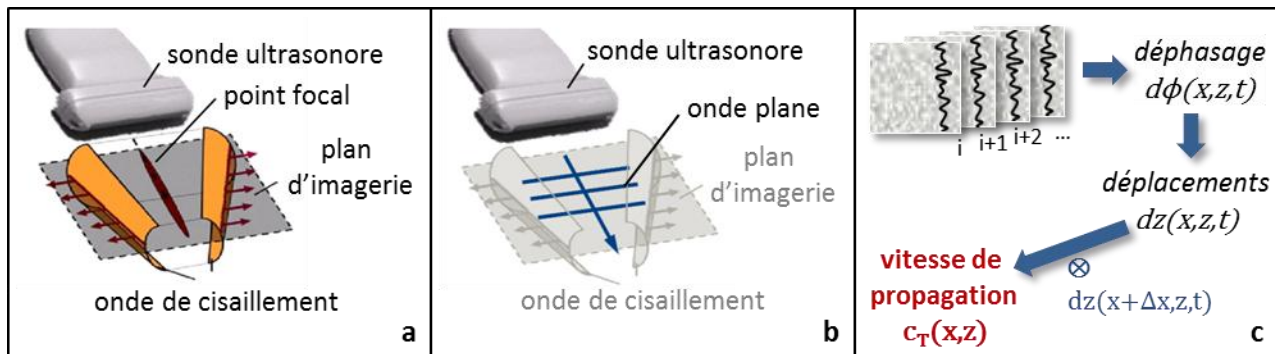
Il s'agit d'une estimation locale. On peut donc calculer la vitesse de l'onde de cisaillement en chaque point du milieu atteint par l'onde de cisaillement. Au final, on obtient donc une cartographie de vitesse, qu'on peut convertir en cartographie du module d'Young (Figure 2.7-c). Dans un milieu infini, homogène, et incompressible, le module d'Young  $E$  est directement lié à la vitesse de l'onde de cisaillement  $c_T$ , comme montré au chapitre 1.

$$E = 3\mu = 3\rho c_T^2$$

**Équation 2.5**

où  $\mu$  est le module de cisaillement et  $\rho$  la densité du milieu.

### 2.2.4. Résumé



**Figure 2.8 – Séquence d'acquisition SSI. (a) Une onde de cisaillement est créée dans le tissu par force de radiation ultrasonore. (b) La propagation de cette onde est imagée à cadence très élevée (jusqu'à 40000 images par seconde). (c) La vitesse de propagation de l'onde est obtenue par autocorrélation du champ de déplacements.**

En résumé, une acquisition d'élastographie SSI se compose de trois étapes. Un faisceau ultrasonore est focalisé dans le tissu pour générer une onde de cisaillement par pression de radiation ultrasonore (Figure 2.8-a). La propagation de l'onde de cisaillement est imagée à très haute cadence en émettant des tirs non focalisés permettant d'obtenir plusieurs dizaines de milliers d'images par seconde (Figure 2.8-b). Ces deux étapes d'acquisition sont effectuées par une même sonde échographique pilotée électroniquement. La troisième étape est le traitement des données qui permet d'extraire la vitesse de propagation de l'onde de cisaillement en chaque point du plan d'imagerie (Figure 2.8-c).

## 2.3. Implémentation haute fréquence

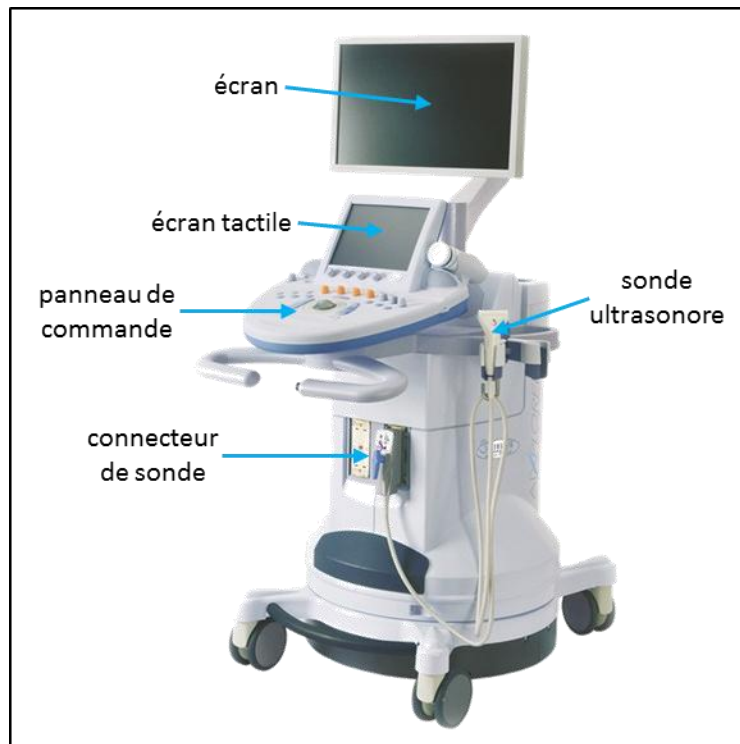
En imagerie ultrasonore, le choix de la fréquence ultrasonore détermine :

- la résolution spatiale, qui est égale à la longueur d'onde (rapport entre la vitesse du son et la fréquence)

- la profondeur d'imagerie, qui est limitée par l'atténuation ultrasonore (typiquement 0,9 dB/cm/MHz dans les tissus mous).

L'élastographie SSI a initialement été développée avec des sondes de quelques mégahertz (4 ou 8 MHz) pour l'imagerie d'organes tels que le sein ou le foie. Pour imager ces organes, une profondeur d'imagerie de plusieurs centimètres est nécessaire mais une résolution spatiale de plusieurs centaines de microns suffit. L'objectif de cette thèse est l'imagerie d'organes plus petits (de dimensions millimétriques). Il a donc fallu se tourner vers de plus hautes fréquences ultrasonores pour atteindre une résolution spatiale suffisante. Dans le cas de la cornée et de la peau, la faible profondeur d'imagerie ne constitue pas une limitation car ces organes sont situés en surface du corps humain. L'augmentation de la fréquence ultrasonore permet également d'améliorer la résolution spatiale de l'image élastographique en augmentant les fréquences contenues dans l'onde de cisaillement générée par force de radiation ultrasonore. Nous avons donc implémenté l'élastographie SSI avec des fréquences ultrasonores allant jusqu'à 20 MHz, ce qui a nécessité d'importants développements technologiques.

### 2.3.1. Le prototype d'échographe Aixplorer® haute fréquence



**Figure 2.9 – Prototype d'échographe Aixplorer® haute fréquence développé par Supersonic Imagine (Aix-en-Provence, France).**

Le modèle d'échographe Aixplorer® actuellement commercialisé par la société Supersonic Imagine (Aix-en-Provence, France) comporte plusieurs modalités d'imagerie ultrasonore :

- imagerie échographique B-mode conventionnelle



- élastographie
- imagerie Doppler

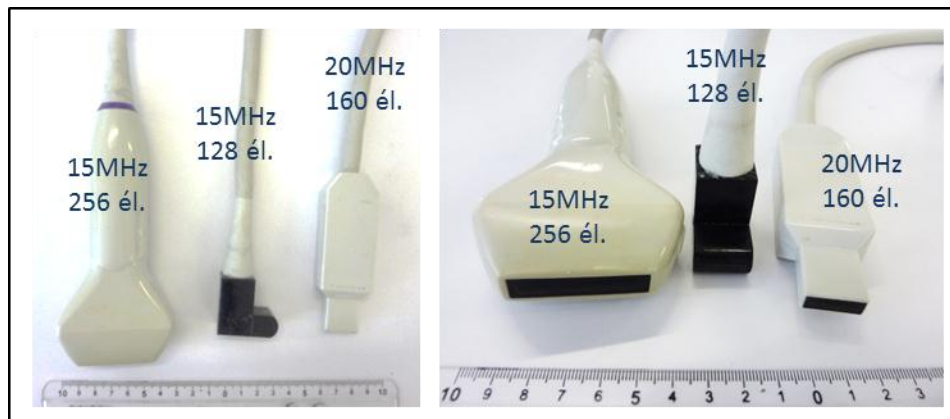
Toutes ces fonctionnalités sont exécutables en continu, les résultats étant affichés en temps réel. L'opérateur peut librement basculer d'un mode à un autre.

L'Aixplorer® a une électronique permettant d'échantillonner les signaux à une fréquence de 180 MHz en émission et 60 MHz au maximum en réception. On considère que la fréquence d'échantillonnage doit être au moins supérieure à 4 fois la fréquence des signaux ultrasonores. La fréquence maximale utilisable sur la version commerciale de l'Aixplorer® est donc 15 MHz. Nous avons donc commencé les travaux d'élastographie haute fréquence à 15 MHz.

En parallèle, un nouveau prototype d'échographe permettant d'utiliser de plus hautes fréquences ultrasonores a été développé en collaboration avec Supersonic Imagine. Ce prototype est montré sur la Figure 2.9. L'aspect extérieur et l'ergonomie de la version commerciale ont été conservés, mais les cartes électroniques ont été améliorées de façon à pouvoir échantillonner des signaux ultrasonores de fréquence centrale 20 MHz.

### 2.3.2. Les sondes échographiques

Des sondes linéaires à 15 MHz (utilisables sur les versions commerciales de l'Aixplorer® et sur le prototype haute fréquence) et à 20 MHz (utilisables uniquement sur le prototype haute fréquence) ont été conçues en collaboration avec la société Vernon (Tours, France). Les sondes linéaires sont composées de plusieurs transducteurs piézo-électriques disposés sur une rangée, chaque transducteur étant pilotable par l'échographe de manière indépendante.



**Figure 2.10 – Différentes sondes ultrasonores linéaires à haute fréquence en vue de profil et en vue de face. A gauche : sonde dans un boîtier standard. Au centre et à droite : sondes de dimensions réduites conçues spécialement pour les applications ophtalmologiques et dermatologiques.**

Les différentes sondes sont montrées sur la Figure 2.10. Nous avons cherché à optimiser diverses caractéristiques en fonction des applications visées : focale en élévation, largeur du



champ de vue, taille et forme du boîtier. Ces caractéristiques sont résumées dans le Tableau 2.1.

Les sondes étant développées pour des organes de petites dimensions, nous avons choisi de faibles largeurs de champ de vue afin de réduire l'encombrement des sondes. Ce critère est particulièrement important pour les applications ophtalmologiques ou l'imagerie du petit animal. La cornée ayant un diamètre d'environ 12 mm, nous avons choisi une largeur de champ de vue de 12,8 mm (correspondant à 128 éléments à 15 MHz ou 160 éléments à 20 MHz). Dans le cas de l'imagerie de l'œil, un boîtier coudé a été conçu dans l'optique d'intégrer la sonde à une lampe à fente d'ophtalmologiste.

	fréquence centrale (MHz)	bande passante à -6dB (MHz)	nombre d'éléments	pas inter- éléments (mm)	hauteur des éléments (mm)	focale en élévation (mm)
<b>15MHz boîtier standard</b>	13,6	9,9 – 17,4	256	0,125	3,0	10
<b>15MHz boîtier coudé</b>	14,4	10,6 – 18,2	128	0,100	1,5	8
<b>20MHz petit boîtier</b>	20,3	14,0 – 26,7	160	0,080	1,6	8

**Tableau 2.1 – Caractéristiques des différentes sondes ultrasonores haute fréquence.**

### **2.3.3. Normes de sécurité pour l'utilisation des ultrasons en diagnostic**

Les ultrasons peuvent avoir des effets biologiques qui se classent en deux catégories : les effets mécaniques (pression de radiation ultrasonore, cavitation) et les effets thermiques. Si ces effets sont parfois recherchés pour la thérapie ultrasonore, il est primordial de s'assurer qu'ils n'endommagent pas les structures insonifiées pour les applications de diagnostic. L'utilisation des ultrasons en diagnostic est donc soumise à des normes de sécurité.

La référence la plus répandue est la régulation de la FDA (US Food and Drug Administration) qui définit les limites de puissances acoustiques à émettre. Deux types de régulations ont été émis selon que l'appareil ultrasonore calcule et affiche les index mécaniques et thermiques pendant l'acquisition (« Track 3 ») ou non (« Track 1 »). Les recommandations en « Track 1 » sont résumées dans le Tableau 2.2.

Les recommandations en « Track 3 » sont identiques au « Track 1 » pour toutes les applications, sauf pour l'ophtalmologie, pour laquelle les limites sont :  $TI \leq 1$  (index thermique),  $I_{SPTA} \leq 50$  mW/cm<sup>2</sup>,  $MI \leq 0,23$ . Les conditions d'insonification sont donc beaucoup plus restrictives pour l'ophtalmologie que pour tous les autres organes.

application	$I_{SPTA}$ (mW/cm <sup>2</sup> )	$I_{SPPA}$ (W/cm <sup>2</sup> ) ou MI
vaisseaux périphériques	720	190 1,9
imagerie cardiaque	430	190 1,9
imagerie fœtale ou autres*	94	190 1,9
ophtalmologie	17	28 0,23

\* abdominale, intraopérative, pédiatrique, petits organes (sein, thyroïde, testicules, etc), céphalique néonatale, céphalique adulte

$I_{SPTA}$  = derated Spatial-Peak Temporal Average Intensity

$I_{SPPA}$  = derated Spatial-Peak Pulse-Average Intensity

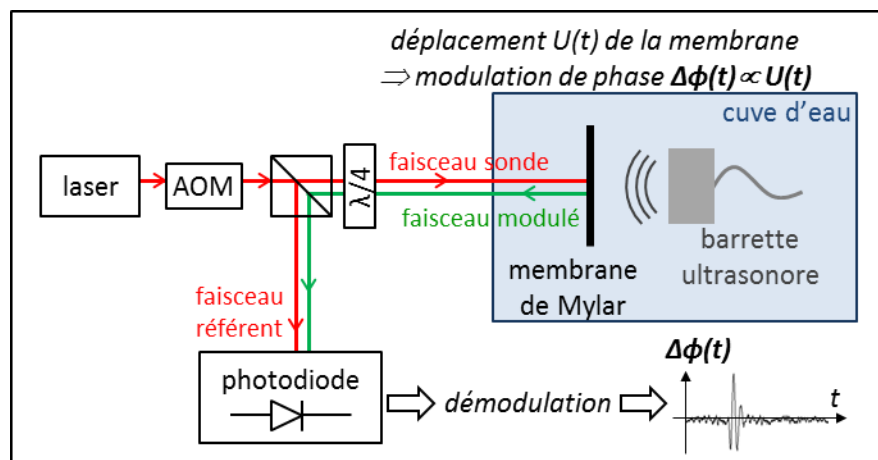
MI = Mechanical Index

**Tableau 2.2 – Recommandations de la FDA pour les intensités acoustiques émises par les appareils de diagnostic de type « Track 1 ».**

Les différents index sont définis comme suit :

- index mécanique :  $MI = PNP / \sqrt{f_c}$  où PNP est le pic de pression négative (en MPa) atténué de 0,3 dB/cm/MHz au point focal, et  $f_c$  est la fréquence centrale (en MHz).
- $I_{SPPA}$  : intensité (en W/cm<sup>2</sup>) au point focal moyennée sur la durée d'émission.
- $I_{SPTA}$  : intensité (en mW/cm<sup>2</sup>) au point focal moyennée sur la durée d'émission rapportée à la durée totale de l'acquisition.
- index thermique : rapport entre la puissance acoustique totale et la puissance acoustique nécessaire à élever la température du tissu de 1°C. Pour les tissus mous,  $TI = Wf_c / 210$  avec W la puissance émise sur une surface de 1 cm<sup>2</sup> (en mW) et  $f_c$  la fréquence centrale (en MHz).

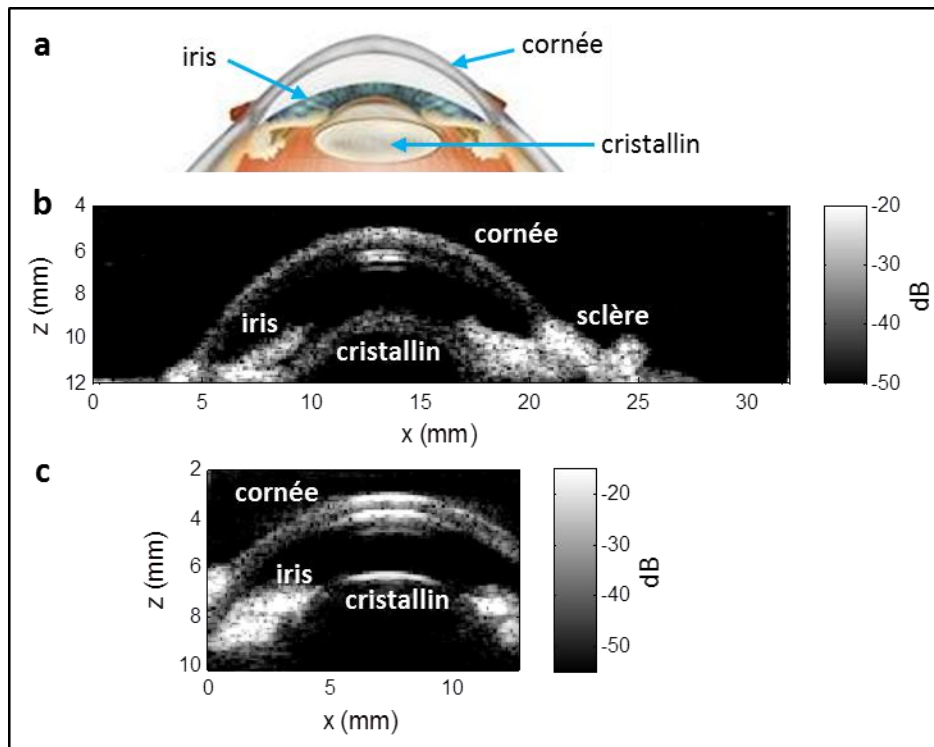
Il est à noter que les normes définies par la FDA prennent systématiquement en compte une atténuation de 0,3 dB/cm/MHz qui correspond à l'atténuation dans un tissu mou. Dans le cas de l'imagerie ophtalmique, le faisceau ultrasonore est beaucoup moins atténué car il ne traverse que de l'eau (atténuation de  $2 \cdot 10^{-4}$  dB/cm/MHz) avant de rencontrer la cornée.



**Figure 2.11 – Dispositif expérimental utilisé pour la calibration par interférométrie laser hétérodyne.**

Pour chaque sonde haute fréquence, nous avons mesuré par interférométrie laser (Figure 2.11) les pressions exercées au point focal pour les différentes séquences d'émissions utilisées pour l'élastographie, soit une dizaine de mesures par sonde. Ces calibrations sont utilisées pour le calcul des puissances acoustiques émises lors des acquisitions d'élastographie.

#### 2.3.4. Premières images à haute fréquence



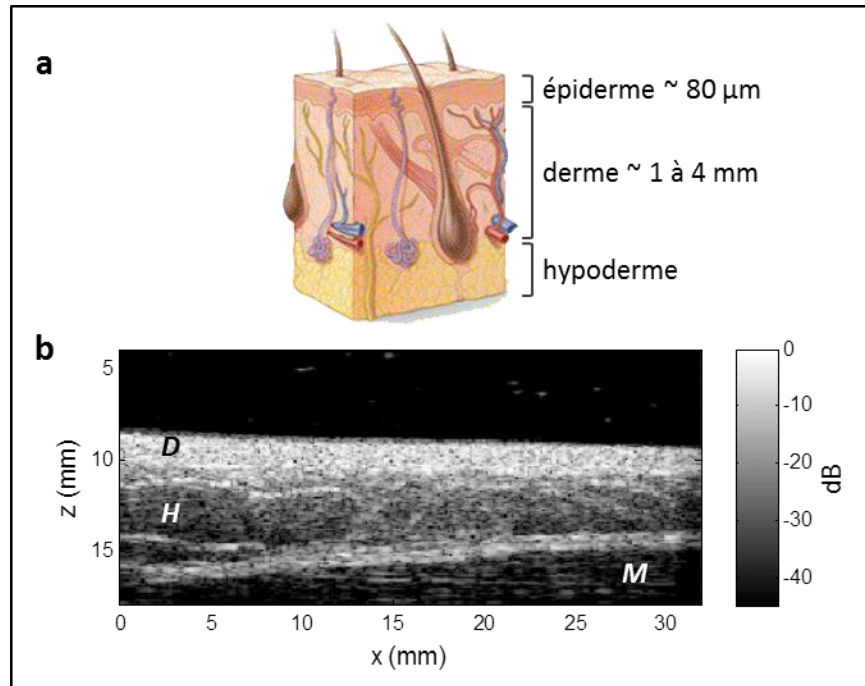
**Figure 2.12 – Imagerie du segment antérieur de l'œil. (a) Schéma de l'anatomie de l'œil. (b) Image B-mode acquise sur un œil porcine ex vivo à 15 MHz avec une barrette de 256 éléments de pas inter-éléments 125  $\mu\text{m}$ . (c) Image B-mode acquise sur un œil porcine in vivo à 15 MHz avec une barrette de 128 éléments de pas inter-éléments 100  $\mu\text{m}$ .**

Grâce aux sondes hautes fréquences, nous avons obtenu des premières images échographiques à 15 MHz de la cornée et de la peau.

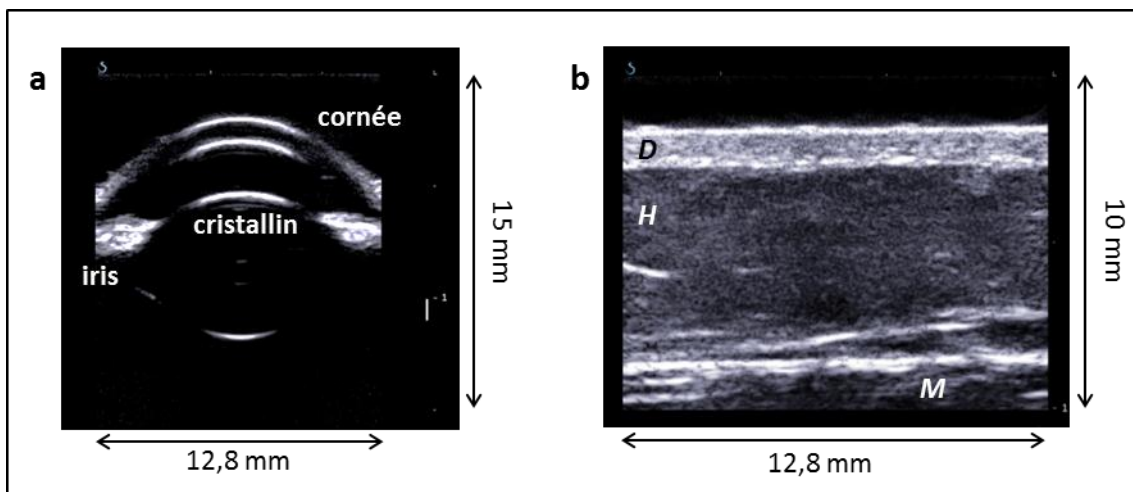
La Figure 2.12 montre des images B-mode du segment antérieur d'yeux porcins acquises à 15 MHz en conditions *ex vivo* et *in vivo*. Sur ces images, on peut identifier la cornée, l'iris ainsi que la paroi antérieure du cristallin. On remarque un fort écho central situé sous la cornée. Il s'agit d'un artefact dû à une réflexion des ultrasons à l'intérieur de la cornée. Cet artefact est limité aux endroits où le faisceau ultrasonore a une incidence normale à la surface de la cornée.

La Figure 2.13 montre une image B-mode du derme de la cheville acquise sur un volontaire sain. On identifie le derme qui apparaît comme une couche échogène homogène, l'hypoderme qui est plus hétérogène, et le muscle dont on devine les fibres musculaires. A 15 MHz, la résolution axiale (100  $\mu\text{m}$ ) n'est pas suffisante pour distinguer l'épiderme du derme.

La Figure 2.14 montre un aperçu des images échographiques obtenues à 20 MHz avec le prototype Aixplorer® haute fréquence. L'échographe permet un affichage en temps réel. Le rendu est amélioré par une séquence de traitement d'image (protégée par Supersonic Imagine®) exécutée en temps réel.



**Figure 2.13 – Imagerie du derme. (a) Schéma de l'anatomie de la peau. (b) Image B-mode du derme de la cheville d'un volontaire sain acquise à 15 MHz avec une barrette de 256 éléments de largeur 125 µm (D = derme, H = hypoderme, M = muscle).**



**Figure 2.14 – Images B-mode acquises à 20MHz avec le prototype d'échographe Aixplorer® haute fréquence. (a) Segment antérieur d'un œil porcin ex vivo. (b) Peau de l'avant-bras d'un volontaire sain.**

## 2.4. Conclusion du chapitre

Dans ce chapitre, nous avons rappelé le principe de l'élastographie par *Supersonic Shear wave Imaging*, et son implémentation sur des échographes ultrarapides (Aixplorer®, Supersonic Imagine, France). L'obtention d'une carte élastographique comporte trois étapes :

- poussée du tissu à distance par force de radiation ultrasonore
- imagerie de l'onde de cisaillement résultante à très haute cadence (jusqu'à 30000 images par seconde)
- calcul de la vitesse de propagation de l'onde de cisaillement en post-traitement

L'imagerie d'organes submillimétriques nécessite une résolution spatiale de l'ordre de la centaine de microns. Pour cela, nous avons adapté le matériel et les séquences d'acquisition pour pouvoir réaliser des expériences SSI à des fréquences de 15 à 20 MHz (deux à trois fois supérieures aux fréquences classiquement utilisées). Ce changement d'échelle spatiale pose non seulement des défis technologiques, mais il impose également de nouvelles considérations physiques sur la propagation de l'onde de cisaillement, qui sont l'objet du chapitre suivant.

## 2.5. Références

- [1] M. Tanter, J. Bercoff, A. Athanasiou, T. Deffieux, J.-L. Gennisson, G. Montaldo, M. Muller, A. Tardivon, and M. Fink, "Quantitative assessment of breast lesion viscoelasticity: initial clinical results using Supersonic Shear Imaging.," *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 34, no. 9, pp. 1373–1386, Sep. 2008.
- [2] M. Muller, J.-L. Gennisson, T. Deffieux, M. Tanter, and M. Fink, "Quantitative viscoelasticity mapping of human liver using supersonic shear imaging: preliminary in vivo feasibility study.," *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 35, no. 2, pp. 219–229, Feb. 2009.
- [3] J.-L. Gennisson, T. Deffieux, E. Macé, G. Montaldo, M. Fink, and M. Tanter, "Viscoelastic and anisotropic mechanical properties of in vivo muscle tissue assessed by supersonic shear imaging.," *Ultrasound in medicine & biology*, vol. 36, no. 5, pp. 789–801, May 2010.
- [4] M. Couade, M. Pernot, E. Messas, A. Bel, M. Ba, A. Hagege, M. Fink, and M. Tanter, "In vivo quantitative mapping of myocardial stiffening and transmural anisotropy during the cardiac cycle.," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 30, no. 2, pp. 295–305, Feb. 2011.
- [5] J. Bercoff, "L'imagerie échographique ultrarapide et son application à l'étude de la viscoélasticité du corps humain," Université Paris VII Denis Diderot, 2004.
- [6] J. Bercoff, M. Tanter, M. Muller, and M. Fink, "The role of viscosity in the impulse diffraction field of elastic waves induced by the acoustic radiation force.," *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*, vol. 51, no. 11, pp. 1523–36, Nov. 2004.
- [7] J. Bercoff, M. Tanter, and M. Fink, "Sonic boom in soft materials: The elastic Cerenkov effect," *Applied Physics Letters*, vol. 84, no. 12, p. 2202, 2004.

# Chapitre 3 – Propagation guidée d'une onde de cisaillement en plaque mince

---

## Sommaire

3.1.	Introduction.....	42
3.2.	Propagation guidée dans une plaque mince élastique dans le vide : ondes de Lamb .....	43
3.3.	Propagation guidée dans une plaque mince élastique immergée dans l'eau .....	48
3.3.1.	Approche théorique.....	48
3.3.1.1.	Simulations en différences finies.....	48
3.3.1.2.	Résolution semi-analytique de l'équation de dispersion .....	50
3.3.1.3.	Approximation analytique .....	51
3.3.2.	Validation expérimentale in vitro .....	54
3.3.2.1.	Acquisitions d'élastographie SSI sur des gels .....	54
3.3.2.2.	Calcul de la courbe de dispersion : <i>Shear Wave Spectroscopy</i> .....	56
3.4.	Propagation guidée dans une plaque mince viscoélastique immergée dans l'eau .....	57
3.4.1.	Simulations en différences finies .....	57
3.4.2.	Validation expérimentale in vitro .....	59
3.5.	Cas d'une plaque élastique entourée d'un solide mou .....	61
3.6.	Cas d'un milieu bicouche immergé dans un liquide .....	62
3.7.	Conclusion du chapitre.....	63
3.8.	Références.....	64

### 3.1. Introduction

Dans le chapitre précédent, nous avons présenté un prototype d'échographe permettant de réaliser des acquisitions d'élastographie dans des organes de faible épaisseur tels que la cornée ou les couches de la peau. Cette faible épaisseur (de l'ordre du millimètre), alliée aux forts contrastes de module de cisaillement, confère aux organes une propriété particulière : ils agissent comme des guides d'onde vis-à-vis de l'onde de cisaillement (dont la longueur d'onde est de 1 à plusieurs millimètres). Cette propagation guidée est dispersive : chaque fréquence a sa propre vitesse de propagation. Dans cette configuration, le module de cisaillement ne peut donc pas être calculé directement à partir de la mesure de la vitesse de groupe : il faut tracer la courbe de dispersion pour caractériser quantitativement le milieu.

Cette courbe de dispersion est accessible expérimentalement par la technique SSI sur une large bande de fréquence, car l'onde de cisaillement générée par force de radiation ultrasonore a un large contenu fréquentiel (typiquement [500 – 1500] Hz). L'analyse de la vitesse de propagation fréquence par fréquence, appelée *Shear Wave Spectroscopy*, a été initialement développée lors de la thèse de T. Deffieux [1] pour étudier la dispersion induite par la viscosité des tissus.

Les ondes guidées par une plaque élastique dans le vide sont appelées « ondes de Lamb », du nom de H. Lamb qui les étudia en 1917 et décrit les différents modes de propagation pouvant exister dans une telle plaque. Dans le cas de l'élastographie des tissus biologiques stratifiés, le milieu extérieur n'est plus le vide mais généralement des liquides ou d'autres tissus mous. Ceci correspond à un cas particulier de la théorie de Lamb (qui n'a à ce jour pas été résolu analytiquement) : la plaque et le milieu extérieur ont le même module de compressibilité mais des modules de cisaillement très différents. Les ondes de compression se propagent donc comme dans un milieu homogène, tandis que les ondes de cisaillement sont guidées. Dans ce chapitre, nous allons présenter étudier la dispersion due au guidage d'onde dans le milieu modèle d'une plaque mince immergée dans l'eau. Nous traiterons d'abord le cas d'une plaque purement élastique avant d'étudier l'influence de la viscosité. Nous nous intéresserons également au cas où le milieu entourant la plaque est un solide mou.

	épaisseur (mm)	vitesse transverse (m/s)	vitesse longitudinale (m/s)	densité (kg/m <sup>3</sup> )
<b>cornée</b>	~0.5-0.9 [2]	~ 20 [2]	1610 [2]	1000 [2]
<b>paroi artérielle</b>	~ 1 [3]	~ 10 [3]	1540 [3]	1000 [3]
<b>derme</b>	> 1 [4]	~ 10 [4]	1595 [5]	1000 [5]

**Tableau 1 – Paramètres mécaniques de différents organes stratifiés.**

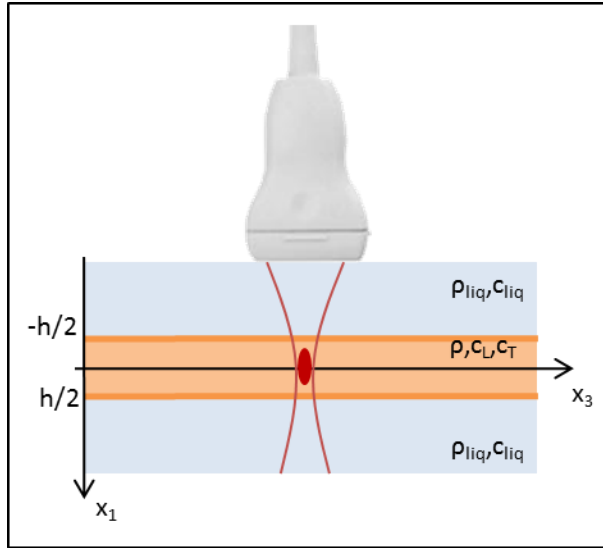
Le Tableau 1 montre les valeurs typiques d'épaisseur des organes étudiés dans ce manuscrit, ainsi que leurs paramètres mécaniques. Nous avons défini le cadre de notre étude à partir de ces valeurs. Ainsi, nous avons choisi d'effectuer les simulations et les calculs pour :

- des épaisseurs variant de 0,5 à 1,5 mm

- des vitesses transverses variant de 8 à 20 m/s

Par ailleurs, la bande de fréquence [500-1500] Hz a été choisie conformément aux spectres d'onde de cisaillement observés expérimentalement en appliquant la technique SSI.

La Figure 3.1 montre les notations utilisées dans le reste du chapitre pour traiter le cas d'une plaque d'épaisseur  $h$  immergée dans un liquide. On ne s'intéresse qu'aux déplacements dans le plan  $(x_1, x_3)$ .



**Figure 3.1 – Système d'axes et notations utilisés pour décrire la plaque. La sonde ultrasonore est placée au-dessus de la plaque et émet dans la direction  $x_1$ . La plaque est considérée invariante dans la direction  $x_2$  et infinie selon l'axe  $x_3$ . La plaque a une épaisseur  $h$ , une densité  $\rho$ , et est caractérisée par la vitesse longitudinale  $c_L$  et la vitesse transversale  $c_T$ . Elle est immergée dans un liquide de densité  $\rho_{liq}$  et de vitesse longitudinale  $c_{liq}$ .**

### 3.2. Propagation guidée dans une plaque mince élastique dans le vide : ondes de Lamb

Nous allons d'abord rappeler brièvement les fondamentaux de la théorie des ondes de Lamb décrivant la propagation guidée bien connue d'une onde mécanique dans une plaque entourée de vide.

Comme énoncé dans le chapitre 1, la propagation d'une onde élastique dans un milieu isotrope homogène est régie par l'équation de Navier :



$$\frac{\partial^2 \vec{u}}{\partial t^2} = \frac{\lambda + 2\mu}{\rho} \overrightarrow{\text{grad}}(\text{div}(\vec{u})) - \frac{\mu}{\rho} \overrightarrow{\text{rot}}(\overrightarrow{\text{rot}}(\vec{u})) = c_L^2 \times \overrightarrow{\text{grad}}(\text{div}(\vec{u})) - c_T^2 \times \overrightarrow{\text{rot}}(\overrightarrow{\text{rot}}(\vec{u}))$$

**Équation 3.1**

Le champ de déplacement dérive d'un potentiel scalaire  $\phi$  et d'un potentiel vecteur  $\vec{\Psi}$  qui correspondent respectivement aux composantes longitudinale  $\vec{u}_L$  et transversale  $\vec{u}_T$  :

$$\vec{u} = \overrightarrow{\text{grad}}(\phi) + \overrightarrow{\text{rot}}(\vec{\Psi}) = \vec{u}_L + \vec{u}_T$$

**Équation 3.2**

En reportant cette décomposition dans l'Équation 3.1, on montre que ces potentiels vérifient les équations de propagation suivantes :

$$\begin{cases} \frac{\partial^2 \vec{\Psi}}{\partial t^2} = c_T^2 \Delta \vec{\Psi} \\ \frac{\partial^2 \phi}{\partial t^2} = c_L^2 \Delta \phi \end{cases}$$

**Équation 3.3**

Dans la plaque, les solutions sont de la forme :

$$\begin{cases} \phi = [A_{L1} \cos(k_L x_1) + A_{L2} \sin(k_L x_1)] e^{i(k_3 x_3 - \omega t)} \\ \vec{\Psi} = [A_{T1} \cos(k_T x_1) + A_{T2} \sin(k_T x_1)] e^{i(k_3 x_3 - \omega t)} \vec{x}_2 \end{cases}$$

**Équation 3.4**

avec  $k_L^2 = \frac{\omega^2}{c_L^2} - k_3^2$  et  $k_T^2 = \frac{\omega^2}{c_T^2} - k_3^2$ .

L'expression du déplacement peut être calculée par l'Équation 3.2 :

$$\begin{cases} u_1 = [-k_L \sin(k_L x_1) A_{L1} + k_L \cos(k_L x_1) A_{L2} - ik_3 \cos(k_T x_1) A_{T1} + ik_3 \sin(k_T x_1) A_{T2}] e^{i(k_3 x_3 - \omega t)} \\ u_3 = [ik_3 \cos(k_L x_1) A_{L1} + ik_3 \sin(k_L x_1) A_{L2} - k_T \sin(k_T x_1) A_{T1} + ik_T \cos(k_T x_1) A_{T2}] e^{i(k_3 x_3 - \omega t)} \end{cases}$$

**Équation 3.5**

On en déduit l'expression des contraintes :

$$\begin{cases} \sigma_{11} = \mu [-(k_T^2 - k_3^2) \cos(k_L x_1) A_{L1} - (k_T^2 - k_3^2) \sin(k_L x_1) A_{L2} \\ \quad - 2ik_3 k_T \sin(k_T x_1) A_{T1} + 2ik_3 k_T \cos(k_T x_1) A_{T2}] e^{i(k_3 x_3 - \omega t)} \\ \sigma_{13} = \mu [-2ik_3 k_L \sin(k_L x_1) A_{L1} + 2ik_3 k_L \cos(k_L x_1) A_{L2} \\ \quad - (k_T^2 - k_3^2) \cos(k_T x_1) A_{T1} - (k_T^2 - k_3^2) \sin(k_L x_1) A_{T2}] e^{i(k_3 x_3 - \omega t)} \end{cases}$$

**Équation 3.6**

Pour une plaque dans le vide, les conditions aux limites imposent des contraintes nulles en  $x_1 = \pm h/2$ .

$$\begin{cases} \sigma_{11}(x_1 = h/2) = 0 \\ \sigma_{11}(x_1 = -h/2) = 0 \\ \sigma_{13}(x_1 = h/2) = 0 \\ \sigma_{13}(x_1 = -h/2) = 0 \end{cases}$$

**Équation 3.7**

Ce système d'équation peut s'écrire sous forme matricielle :

$$\begin{pmatrix} -(k_T^2 - k_3^2) \cos(k_L \frac{h}{2}) & -(k_T^2 - k_3^2) \sin(k_L \frac{h}{2}) & -2ik_3 k_T \sin(k_T \frac{h}{2}) & 2ik_3 k_T \cos(k_T \frac{h}{2}) \\ -(k_T^2 - k_3^2) \cos(k_L \frac{h}{2}) & (k_T^2 - k_3^2) \sin(k_L \frac{h}{2}) & 2ik_3 k_T \sin(k_T \frac{h}{2}) & 2ik_3 k_T \cos(k_T \frac{h}{2}) \\ -2ik_3 k_L \sin(k_L \frac{h}{2}) & 2ik_3 k_L \cos(k_L \frac{h}{2}) & -(k_T^2 - k_3^2) \cos(k_T \frac{h}{2}) & -(k_T^2 - k_3^2) \sin(k_T \frac{h}{2}) \\ 2ik_3 k_L \sin(k_L \frac{h}{2}) & 2ik_3 k_L \cos(k_L \frac{h}{2}) & -(k_T^2 - k_3^2) \cos(k_T \frac{h}{2}) & (k_T^2 - k_3^2) \sin(k_T \frac{h}{2}) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} A_{L1} \\ A_{L2} \\ A_{T1} \\ A_{T2} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

**Équation 3.8**

Il existe une solution non triviale à ce système linéaire si et seulement si le déterminant est nul :

$$\begin{vmatrix} -(k_T^2 - k_3^2) \cos(k_L \frac{h}{2}) & -(k_T^2 - k_3^2) \sin(k_L \frac{h}{2}) & -2ik_3 k_T \sin(k_T \frac{h}{2}) & 2ik_3 k_T \cos(k_T \frac{h}{2}) \\ -(k_T^2 - k_3^2) \cos(k_L \frac{h}{2}) & (k_T^2 - k_3^2) \sin(k_L \frac{h}{2}) & 2ik_3 k_T \sin(k_T \frac{h}{2}) & 2ik_3 k_T \cos(k_T \frac{h}{2}) \\ -2ik_3 k_L \sin(k_L \frac{h}{2}) & 2ik_3 k_L \cos(k_L \frac{h}{2}) & -(k_T^2 - k_3^2) \cos(k_T \frac{h}{2}) & -(k_T^2 - k_3^2) \sin(k_T \frac{h}{2}) \\ 2ik_3 k_L \sin(k_L \frac{h}{2}) & 2ik_3 k_L \cos(k_L \frac{h}{2}) & -(k_T^2 - k_3^2) \cos(k_T \frac{h}{2}) & (k_T^2 - k_3^2) \sin(k_T \frac{h}{2}) \end{vmatrix} = 0$$

**Équation 3.9**

$\Leftrightarrow$

$$\begin{vmatrix} -2ik_3k_T \sin\left(k_T \frac{h}{2}\right) & -(k_T^2 - k_3^2) \sin\left(k_L \frac{h}{2}\right) & -(k_T^2 - k_3^2) \cos\left(k_L \frac{h}{2}\right) & 2ik_3k_T \cos\left(k_T \frac{h}{2}\right) \\ -(k_T^2 - k_3^2) \cos\left(k_T \frac{h}{2}\right) & 2ik_3k_L \cos\left(k_L \frac{h}{2}\right) & -2ik_3k_L \sin\left(k_L \frac{h}{2}\right) & -(k_T^2 - k_3^2) \sin\left(k_T \frac{h}{2}\right) \\ 0 & 0 & 2(k_T^2 - k_3^2) \cos\left(k_L \frac{h}{2}\right) & 4ik_3k_T \cos\left(k_T \frac{h}{2}\right) \\ 0 & 0 & 4ik_3k_L \sin\left(k_L \frac{h}{2}\right) & 2(k_T^2 - k_3^2) \sin\left(k_T \frac{h}{2}\right) \end{vmatrix} = 0$$

Équation 3.10

 $\Leftrightarrow$ 

$$\begin{vmatrix} 2(k_T^2 - k_3^2) \cos\left(k_L \frac{h}{2}\right) & 4ik_3k_T \cos\left(k_T \frac{h}{2}\right) \\ 4ik_3k_L \sin\left(k_L \frac{h}{2}\right) & 2(k_T^2 - k_3^2) \sin\left(k_T \frac{h}{2}\right) \end{vmatrix} \cdot \begin{vmatrix} -2ik_3k_T \sin\left(k_T \frac{h}{2}\right) & -(k_T^2 - k_3^2) \sin\left(k_L \frac{h}{2}\right) \\ -(k_T^2 - k_3^2) \cos\left(k_T \frac{h}{2}\right) & 2ik_3k_L \cos\left(k_L \frac{h}{2}\right) \end{vmatrix} = 0$$

Équation 3.11

Cela se traduit par deux relations de dispersion :

$$(k_T^2 - k_3^2)^2 \cos\left(k_L \frac{h}{2}\right) \sin\left(k_T \frac{h}{2}\right) + 4k_3^2 k_T k_L \sin\left(k_L \frac{h}{2}\right) \cos\left(k_T \frac{h}{2}\right) = 0 \rightarrow \text{modes symétriques}$$

Équation 3.12

ou

$$(k_T^2 - k_3^2)^2 \sin\left(k_L \frac{h}{2}\right) \cos\left(k_T \frac{h}{2}\right) + 4k_3^2 k_T k_L \cos\left(k_L \frac{h}{2}\right) \sin\left(k_T \frac{h}{2}\right) = 0 \rightarrow \text{modes antisymétriques}$$

Équation 3.13

L'Équation 3.12 correspond au champ de déplacement :

$$\begin{cases} u_1 = [-k_L \sin(k_L x_1) A_{L1} + ik_3 \sin(k_T x_1) A_{T2}] e^{i(k_3 x_3 - \omega t)} \\ u_3 = [ik_3 \cos(k_L x_1) A_{L1} + ik_T \cos(k_T x_1) A_{T2}] e^{i(k_3 x_3 - \omega t)} \end{cases}$$

Équation 3.14

Dans ce cas, la composante  $u_1$  est une fonction impaire de  $x_1$  alors que  $u_3$  est une fonction paire de  $x_1$ . Le déplacement résultant est symétrique par rapport au plan médian de la plaque, on parle donc de « mode symétrique » (Figure 3.2-a).

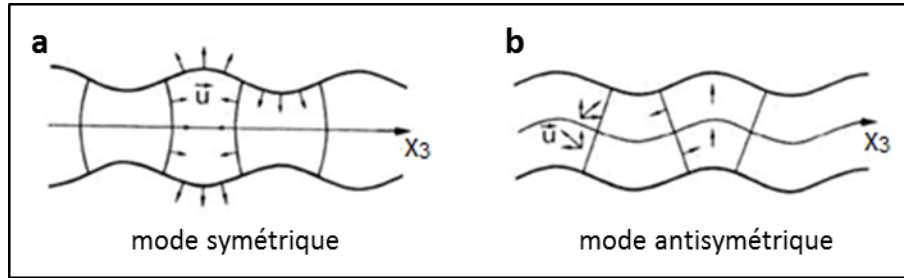
A l'inverse, l'Équation 3.13 correspond au champ de déplacement :

$$\begin{cases} u_1 = [k_L \cos(k_L x_1) A_{L2} - i k_3 \cos(k_T x_1) A_{T1}] e^{i(k_3 x_3 - \omega t)} \\ u_3 = [i k_3 \sin(k_L x_1) A_{L2} - k_T \sin(k_T x_1) A_{T1}] e^{i(k_3 x_3 - \omega t)} \end{cases}$$

**Équation 3.15**

La composante  $u_1$  est une fonction paire de  $x_1$  alors que  $u_3$  est une fonction impaire de  $x_1$ . Le déplacement résultant est antisymétrique par rapport au plan médian de la plaque (Figure 3.2-b).

Dans le cas de l'élastographie par SSI, on ne s'intéresse qu'aux modes antisymétriques. En effet, comme décrit au chapitre 2, la force de radiation est appliquée sur toute l'épaisseur du milieu. Ainsi, toute l'épaisseur de la plaque est déplacée dans le même sens, ce qui favorise un mode antisymétrique.


**Figure 3.2 – Modes de vibration symétrique (a) et antisymétrique (b) d'une plaque.**

En exprimant l'Équation 3.13 avec  $(k_T^2 - k_3^2)^2 = (k_T^2 + k_3^2)^2 - 4k_T^2 k_3^2$  et  $k_T^2 = \frac{\omega^2}{c_T^2} - k_3^2$ , on obtient :

$$\frac{\omega^4}{c_T^4} = 4k_3^2 k_T^2 \left( 1 - \frac{k_L \tan(k_T h/2)}{k_T \tan(k_L h/2)} \right)$$

**Équation 3.16**

On peut effectuer un développement limité dans le domaine des basses fréquences ( $k_3 h \ll 1$ ) :

$$\frac{\omega^4}{c_T^4} \approx 4k_3^2 k_T^2 \left( 1 - \frac{1 + k_T^2 h^2/12}{1 + k_L^2 h^2/12} \right) \approx \frac{1}{3} k_3^2 k_T^2 (k_L^2 - k_T^2) h^2$$

**Équation 3.17**

On en déduit une expression de la vitesse de phase  $v_\phi = \omega/k_3$  en régime basse fréquence, c'est-à-dire lorsque l'épaisseur de la plaque est petite devant la longueur d'onde de cisaillement:

$$v_{\varphi} = \sqrt{\frac{h\omega c_T}{\sqrt{3}}}$$

**Équation 3.18**

Cette équation décrit la relation de dispersion pour le premier mode antisymétrique, noté A0.

### **3.3. Propagation guidée dans une plaque mince élastique immergée dans l'eau**

Afin de proposer une modélisation plus réaliste des tissus biologiques, nous considérons une plaque immergée non plus dans le vide, mais dans un liquide. Dans ce cas, comme précisé dans l'introduction de ce chapitre, la plaque et le milieu extérieur constituent un milieu homogène du point de vue des ondes de compression, mais présentent un fort contraste de module de cisaillement qui entraîne un guidage des ondes de cisaillement.

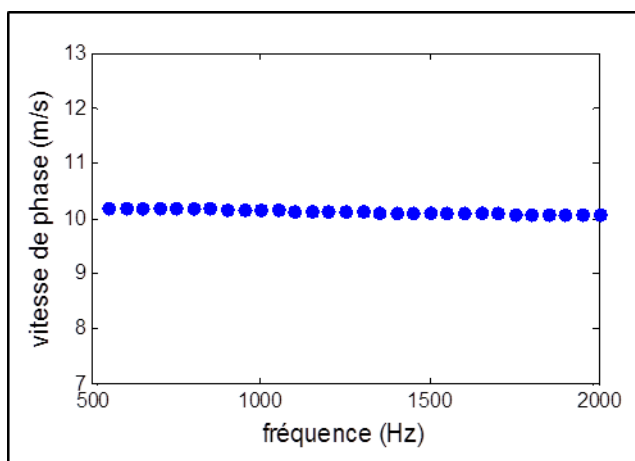
#### **3.3.1. Approche théorique**

##### **3.3.1.1. Simulations en différences finies**

Nous avons réalisé des simulations en différences finies de la propagation d'onde de cisaillement en utilisant le code ACEL (ACoustic and ELastic wave equations) développé au laboratoire par M. Tanter [6]. Ce code permet de simuler la propagation d'ondes élastiques dans des milieux mous par discrétisation de l'Équation 3.1. La source de cisaillement est définie conformément aux conditions expérimentales. Les points sources sont placés sur toute l'épaisseur du milieu élastique, et le déplacement initial est un signal large bande [500-1500]Hz d'une durée de quelques centaines de microsecondes.

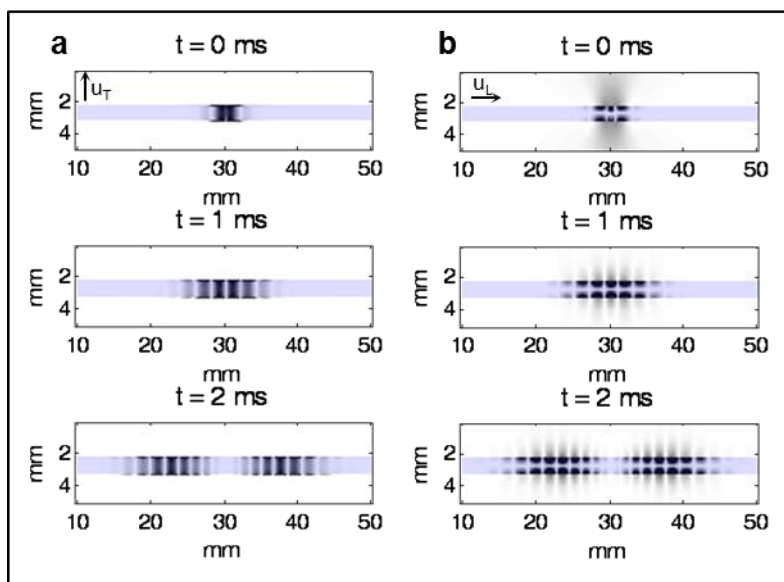
La courbe de dispersion est calculée en effectuant une transformée de Fourier 2D du champ de déplacement simulé (selon la dimension axiale  $x_3$  et la dimension temporelle  $t$ ), ce qui donne une décomposition dans le plan  $(k, \omega)$ . Les maxima dans ce plan donnent le nombre d'onde  $k$  correspondant à chaque pulsation  $\omega$ . La vitesse de phase est alors calculée pour chaque fréquence comme étant le rapport entre le nombre d'onde et la pulsation.

Si on considère un milieu élastique de large dimension par rapport à la longueur d'onde de cisaillement (épaisseur de 4 cm), la simulation donne une vitesse de phase indépendante de la fréquence (Figure 3.3). On vérifie ainsi que le code de simulation n'introduit pas de dispersion numérique (écart-type de l'ordre de 0,3% de la vitesse attendue).



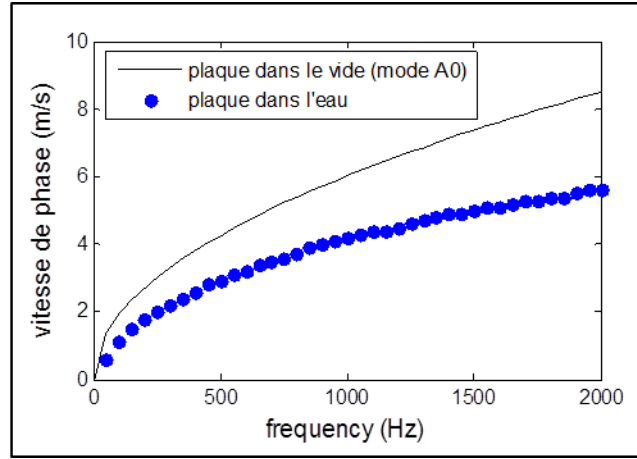
**Figure 3.3 – Courbe de dispersion simulée pour une onde de cisaillement se propageant dans un milieu infini ( $h = 4$  cm,  $c_T = 10$  m/s). L'écart-type de la vitesse de phase sur la bande de fréquence [500-2000] Hz est de 0,03 m/s.**

On considère à présent une plaque d'épaisseur 1 mm immergée dans l'eau. Les champs de déplacements transverse et longitudinal obtenus par simulation sont représentés au cours de la propagation sur la Figure 3.4. La composante transverse est confinée à l'intérieur de la plaque (Figure 3.4-a) car le liquide ne peut pas être cisailé. En revanche, la composante longitudinale (Figure 3.4-b) fuit partiellement dans le liquide. Une partie de l'énergie totale est donc transférée de la plaque vers le milieu extérieur, contrairement au cas d'une plaque dans le vide.



**Figure 3.4 – Déplacements transverse (a) et longitudinal (b) à différents instants pour une onde de cisaillement se propageant dans une plaque élastique d'épaisseur  $h = 1$  mm et vitesse transverse  $c_T = 10$  m/s. La plaque est représentée en mauve. La source de cisaillement est placée à l'abscisse 30 mm. L'amplitude des déplacements (en nuances de gris) est normalisée par la valeur maximale pour chaque figure.**

On peut calculer la courbe de dispersion correspondante. Le résultat diffère de l'expression théorique (Équation 3.18) du mode A0 d'une plaque dans le vide (Figure 3.5), bien que les deux courbes aient une allure semblable.



**Figure 3.5 – Courbe de dispersion pour une plaque d'épaisseur  $h = 1$  mm et de vitesse transverse  $c_T = 10$  m/s immergée dans l'eau (cercles bleus, simulation) ou dans le vide (ligne noire, expression théorique du mode A0).**

### 3.3.1.2. Résolution semi-analytique de l'équation de dispersion

Lorsque le milieu entourant la plaque est un liquide, les conditions aux limites imposent en  $x_1 = \pm h/2$ .

- la continuité du déplacement normal
- la continuité de la contrainte normale
- une contrainte tangentielle nulle, puisqu'un liquide ne peut être cisailé.

Le déplacement et la contrainte normaux dans le liquide en  $x_1 = \pm h/2$  s'écrivent :

$$\begin{cases} u_{liq}(-h/2) = ik_{liq}A_1\omega e^{i(-k_{liq}h/2+k_3x_3-\omega t)} \\ u_{liq}(h/2) = -ik_{liq}A_1\omega e^{i(-k_{liq}h/2+k_3x_3-\omega t)} \\ \sigma_{liq}(-h/2) = \rho_{liq}\omega^2A_1e^{i(-k_{liq}h/2+k_3x_3-\omega t)} \\ \sigma_{liq}(h/2) = \rho_{liq}\omega^2A_2e^{i(-k_{liq}h/2+k_3x_3-\omega t)} \end{cases}$$

**Équation 3.19**

avec  $\rho_{liq}$  la densité du liquide entourant la plaque et  $k_{liq}$  la composante suivant  $x_1$  du vecteur d'onde dans le liquide.

En procédant de la même façon que dans la section 3.2, on obtient deux relations de dispersion :

$$(k_T^2 - k_3^2)^2 \cos\left(k_L \frac{h}{2}\right) \sin\left(k_T \frac{h}{2}\right) + 4k_3^2 k_L k_T \sin\left(k_L \frac{h}{2}\right) \cos\left(k_T \frac{h}{2}\right) + i \frac{\rho_{liq} k_L \omega^4}{\rho k_{liq} c_T^4} \sin\left(k_L \frac{h}{2}\right) \sin\left(k_T \frac{h}{2}\right) = 0$$

→ modes symétriques

### Équation 3.20

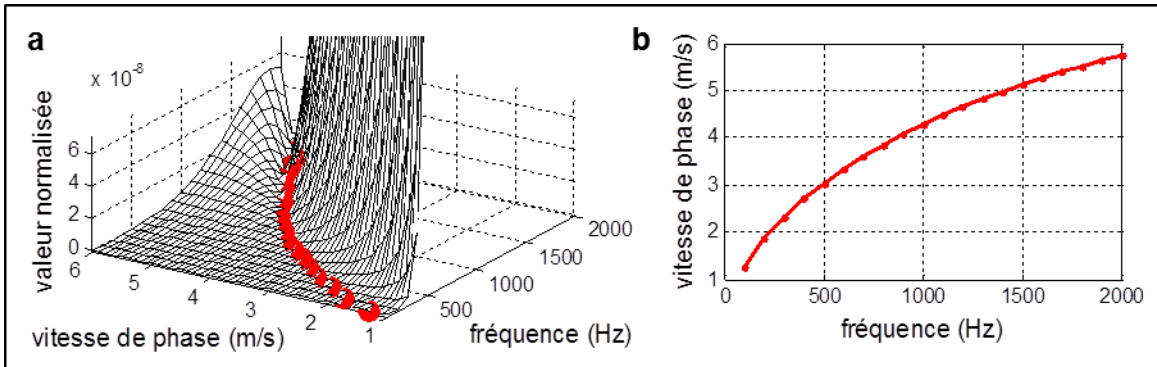
$$(k_T^2 - k_3^2)^2 \sin\left(k_L \frac{h}{2}\right) \cos\left(k_T \frac{h}{2}\right) + 4k_3^2 k_L k_T \cos\left(k_L \frac{h}{2}\right) \sin\left(k_T \frac{h}{2}\right) - i \frac{\rho_{liq} k_L \omega^4}{\rho k_{liq} c_T^4} \cos\left(k_L \frac{h}{2}\right) \cos\left(k_T \frac{h}{2}\right) = 0$$

→ modes antisymétriques

### Équation 3.21

A nouveau, nous ne nous intéressons qu'à l'Équation 3.21 qui correspond aux modes antisymétriques.

On peut résoudre numériquement l'Équation 3.21 en minimisant le terme de gauche. Un algorithme de minimisation de Nelder-Mead a été appliqué sur les variables ( $f = \omega/(2\pi)$ ,  $v_\phi = \omega/k_3$ ) pour obtenir la vitesse de phase  $v_\phi$  correspondant à chaque fréquence. Cet algorithme a été développé au cours de la thèse de M. Couade [7]. A titre d'exemple, la Figure 3.6 montre la courbe de dispersion obtenue pour une plaque d'épaisseur  $h = 1$  mm et de vitesse transverse  $c_T = 10$  m/s.



**Figure 3.6 – Méthode numérique de résolution de la relation de dispersion pour une plaque immergée dans l'eau (dans cet exemple,  $h = 1$  mm,  $c_T = 10$  m/s). (a) Le terme de gauche de l'Équation 3.21 est calculé pour chaque fréquence  $f$  afin de déterminer les minima (cercles rouges). (b) La courbe de dispersion résultante est tracée dans le plan  $(f, v_\phi)$ .**

#### 3.3.1.3. Approximation analytique

Des études menées sur les parois artérielles [3][7] ont permis d'établir empiriquement une formule analytique simple, dérivée de l'expression du mode A0 d'une plaque dans le vide (Équation 3.18), qui donne une approximation de la courbe de dispersion d'une plaque immergée dans l'eau :

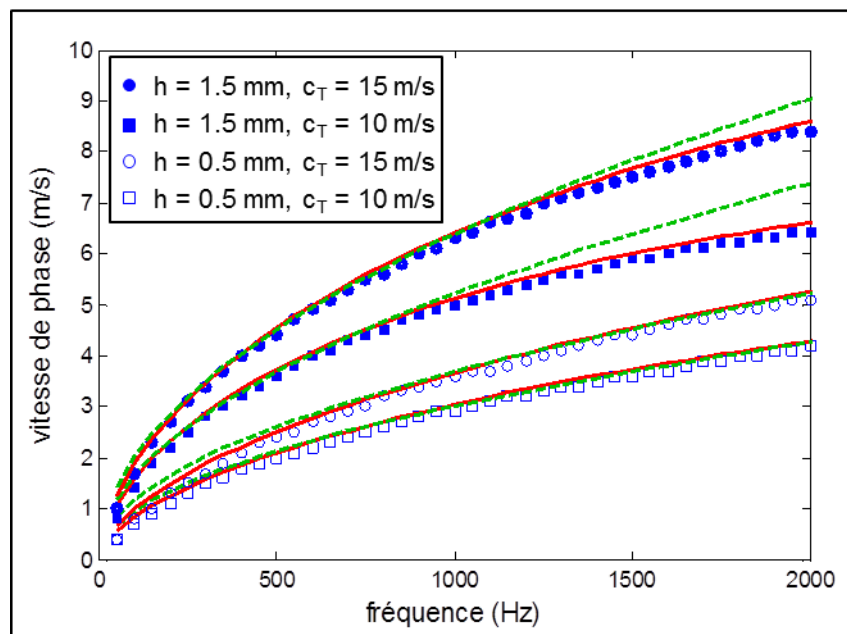


$$v_{\varphi} = \sqrt{\frac{h\omega c_T}{2\sqrt{3}}}$$

**Équation 3.22**

Cette expression diffère d'un facteur  $1/\sqrt{2}$  par rapport au mode A0 d'une plaque dans le vide.

La Figure 3.7 montre la comparaison entre les courbes correspondant à l'approximation analytique (Équation 3.22) et les solutions numériques (résultats des simulations en différences finies et résolution semi-analytique). Sur cet exemple, deux valeurs d'épaisseurs ( $h = 0,5$  ou  $1,5$  mm) et deux valeurs d'élasticités différentes ( $c_T = 10$  ou  $15$  m/s) ont été testées. On observe qu'il y a un écart variable entre l'approximation analytique et les deux autres courbes selon l'épaisseur, l'élasticité ou encore la fréquence.



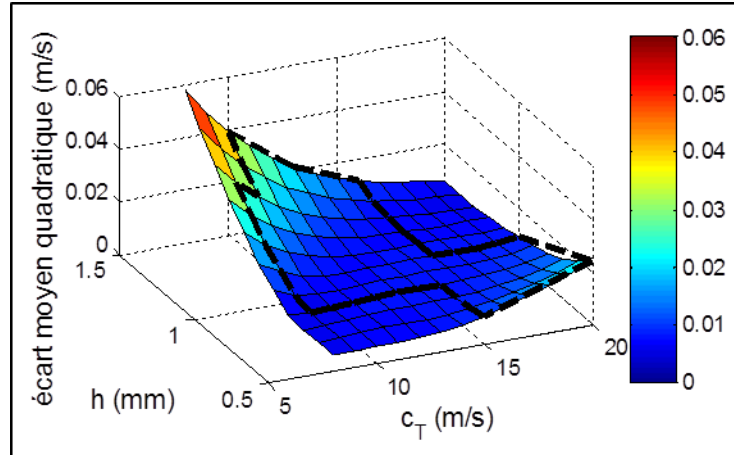
**Figure 3.7 – Courbes de dispersion de plaques immergées dans l'eau pour différentes épaisseurs et différentes élasticités obtenues par simulations en différences finies (marqueurs bleus), résolution semi-analytique (ligne rouge), et approximation analytique (pointillés verts).**

Nous avons cherché à déterminer le cadre de validité de l'approximation analytique (Équation 3.22) dans le cadre de l'élastographie des organes stratifiés étudiés ici (cornée, couches de la peau). En effet, disposer d'une approximation de la courbe de dispersion par une formule analytique permettrait de résoudre le problème inverse de la propagation de façon quasi-instantanée et donc de l'implémenter sur un système d'imagerie en temps réel. Pour cela, nous avons calculé les courbes de dispersion issues des simulations, les courbes issues de la résolution semi-analytique et les courbes correspondant à l'approximation analytique pour :

- des épaisseurs  $h$  variant de  $500 \mu\text{m}$  à  $1,5 \text{ mm}$
- des vitesses transverses  $c_T$  variant de  $8$  à  $20 \text{ m/s}$

- des fréquences  $f$  variant de 500 à 1500 Hz

Pour toutes ces valeurs, nous avons calculé l'écart quadratique moyen entre l'approximation analytique et la solution semi-analytique. Les résultats sont présentés sur la Figure 3.8. On constate que pour toutes les valeurs d'épaisseur et d'élasticité étudiées, l'écart quadratique moyen n'excède pas 1% de la vitesse de phase sur la bande de fréquence [500-1500] Hz.

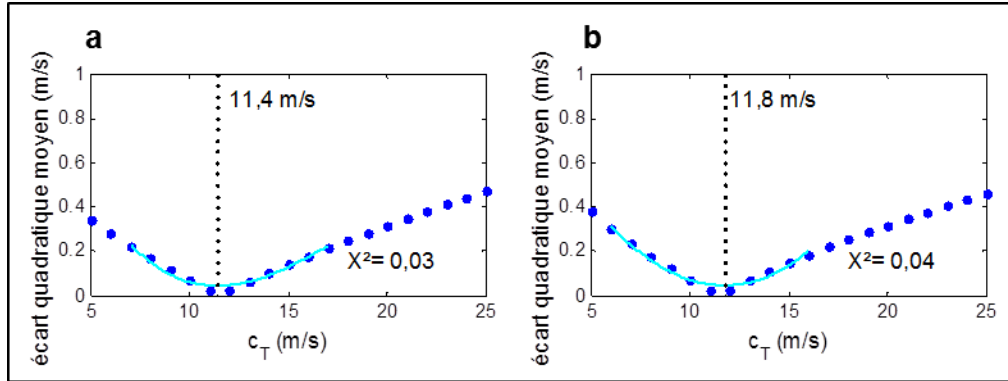


**Figure 3.8 – Ecart quadratique moyen (en m/s) entre l'approximation analytique et la solution semi-analytique sur la bande de fréquence [500-1500] Hz. Les pointillés noirs délimitent les domaines d'épaisseur et d'élasticité typiques correspondant aux organes étudiés (cornée, couches de la peau).**

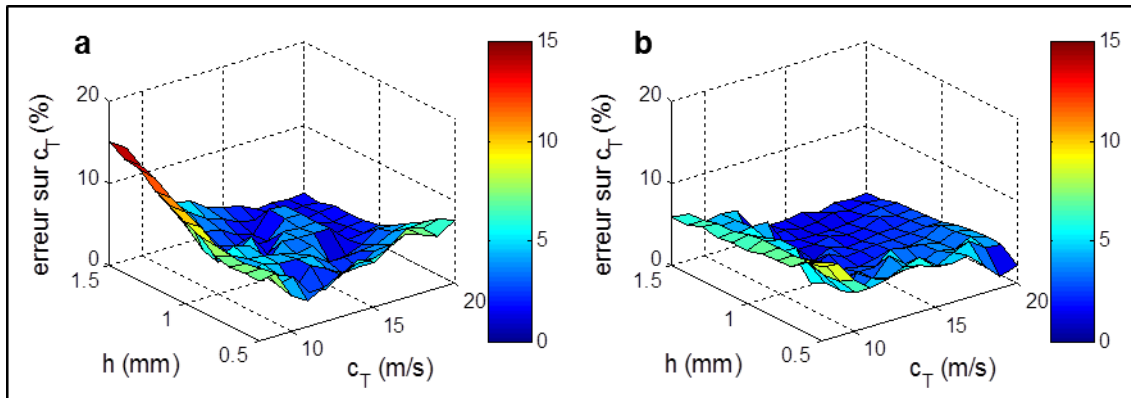
L'objectif est d'utiliser l'approximation analytique pour pouvoir remonter à la vitesse transverse intrinsèque d'un matériau à partir de l'allure de la courbe de dispersion. Nous avons donc cherché à évaluer la précision de la vitesse transverse estimée par la méthode d'approximation analytique.

Pour cela, nous avons utilisé les courbes de dispersion simulées par différences finies pour les gammes de valeurs d'épaisseur et d'élasticité précédemment définies ( $h$  variant de 0,5 à 1,5 mm et  $c_T$  variant de 8 à 20 m/s). Nous avons ajusté ces courbes par l'approximation analytique (Équation 3.22) en supposant l'épaisseur  $h$  parfaitement connue et en faisant varier la vitesse transverse  $c_T$  (Figure 3.9-a). A titre de comparaison, nous avons effectué la même méthode d'ajustement en utilisant les solutions semi-analytiques (Figure 3.9-b).

Nous avons ensuite calculé l'erreur commise sur l'estimation de la vitesse transverse intrinsèque du milieu en ajustant par l'approximation analytique ou par la solution semi-analytique. Les résultats pour toutes les valeurs d'épaisseur et d'élasticité étudiées sont regroupés sur la Figure 3.10. On constate que l'erreur commise en utilisant l'approximation analytique est de l'ordre de 5% de la vitesse transverse nominale sur une large gamme d'épaisseur et d'élasticité. Cet ordre de grandeur est comparable à l'erreur commise en utilisant la solution semi-analytique. L'erreur maximale est atteinte pour les plaques les plus épaisses et les plus molles et vaut alors jusqu'à 15% de la vitesse transverse nominale.



**Figure 3.9 – Ecart quadratique moyen (cercles bleus) entre la courbe de dispersion simulée pour une plaque immergée dans l'eau (valeurs nominales  $h = 1$  mm et  $c_T = 12$  m/s) et la solution semi-analytique (a) ou l'approximation analytique (b) pour différentes valeurs de  $c_T$ . La vitesse transverse est déterminée en ajustant l'écart quadratique moyen par une fonction cubique (ligne turquoise) et en cherchant l'abscisse du minimum (pointillés noirs). La qualité de l'ajustement est indiquée par le test du  $X^2$ .**



**Figure 3.10 – Erreur commise (en %) sur l'estimation de la vitesse transverse en ajustant les courbes de dispersion simulées par l'approximation analytique (a) ou la solution semi-analytique (b).**

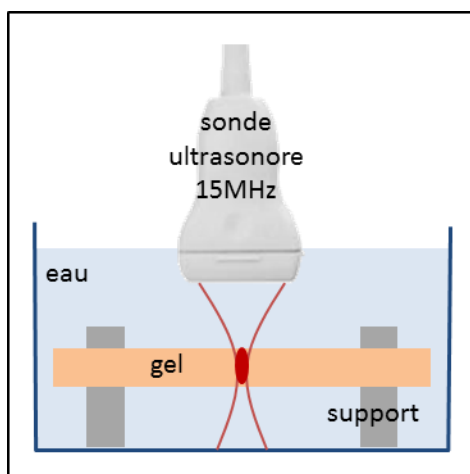
### 3.3.2. Validation expérimentale in vitro

Afin de valider nos résultats théoriques, nous avons effectué des expériences d'élastographie SSI dans des gels d'agar.

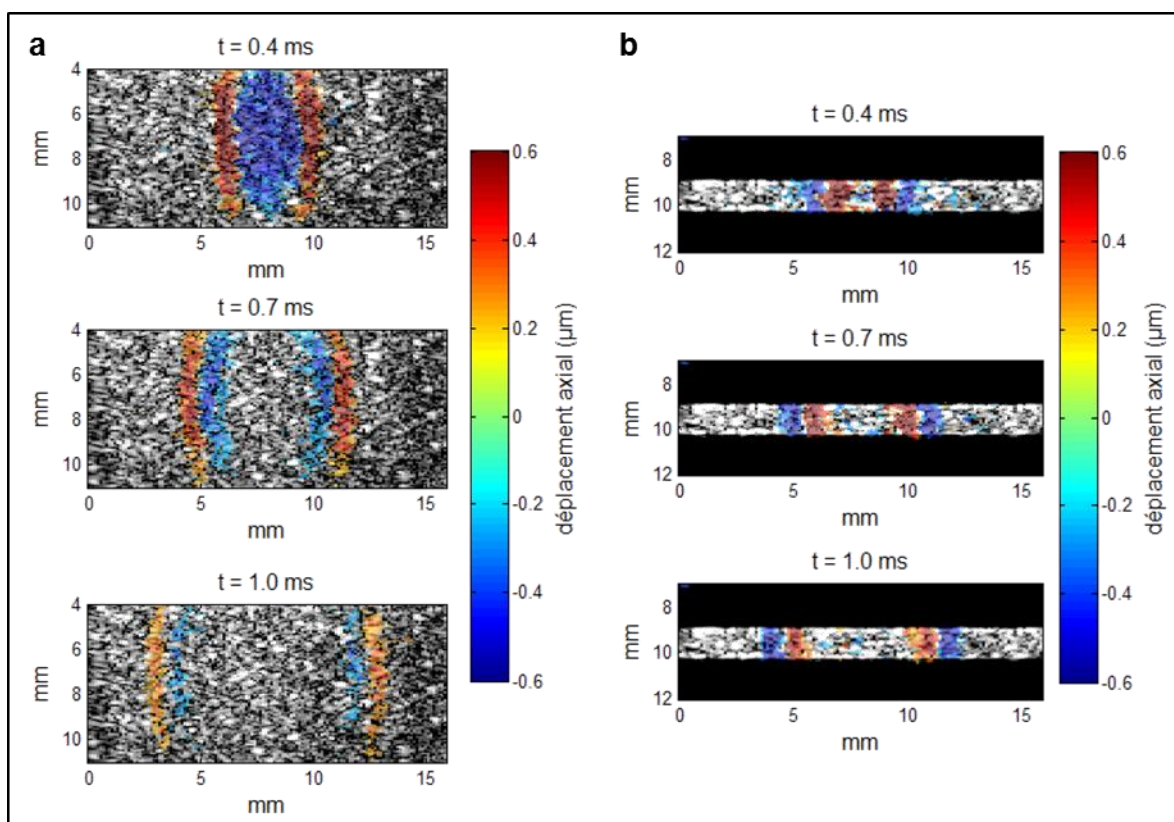
#### 3.3.2.1. Acquisitions d'élastographie SSI sur des gels

Le montage expérimental est illustré par la Figure 3.11. L'échantillon est placé dans une cuvette remplie d'eau et maintenu en place par des supports en plastique. Les acquisitions sont réalisées avec une sonde ultrasonore linéaire (fréquence centrale 15MHz, 256 éléments).

Nous avons fabriqué des plaques minces à partir d'une solution d'agar. La même solution a été utilisée pour fabriquer un bloc de grandes dimensions afin de pouvoir mesurer la vitesse transverse intrinsèque du matériau par élastographie SSI conventionnelle (en milieu infini).



**Figure 3.11 – Montage expérimental pour l'élastographie SSI sur des gels d'agar.**



**Figure 3.12 – Propagation de l'onde de cisaillement générée par force de radiation ultrasonore dans un gel volumique (a) et dans une plaque d'épaisseur 1 mm (b) fabriqués à partir du même matériau (agar 2%). L'amplitude du déplacement axial (en couleur) est superposée à l'image échographique (nuances de gris) pour différents instants.**

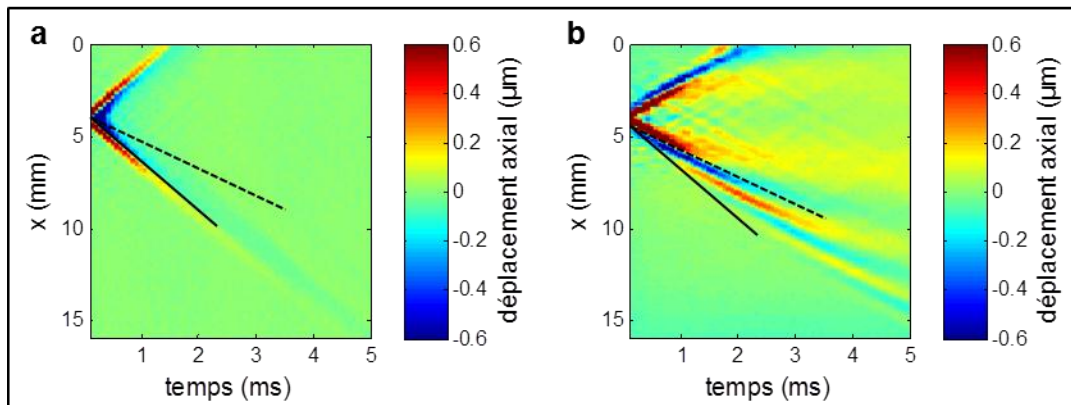
La Figure 3.12 montre la propagation de l'onde de cisaillement dans un bloc de gel (Figure 3.12-a) et dans une plaque mince (Figure 3.12-b) fabriqués à partir de la même solution d'agar à 2% (concentration massique). La durée d'application de la force ultrasonore est la même pour les deux cas. On remarque que l'atténuation au cours de la propagation est légèrement plus faible

dans la plaque que dans le gel non borné : grâce au guidage d'onde, l'énergie reste confinée spatialement.

En représentant la trace spatio-temporelle du champ de déplacement (Figure 3.13), on met en évidence l'aspect dispersif de la propagation guidée : le paquet d'onde garde une largeur constante au cours de la propagation dans le gel non borné alors qu'il s'étale dans la plaque mince. L'étalement vient du fait que les différentes fréquences contenues dans le paquet d'onde se propagent à des vitesses différentes.

Par ailleurs, dans le cas de la plaque mince, on observe les réflexions multiples qui se font aux interfaces et qui sont à l'origine du guidage d'onde.

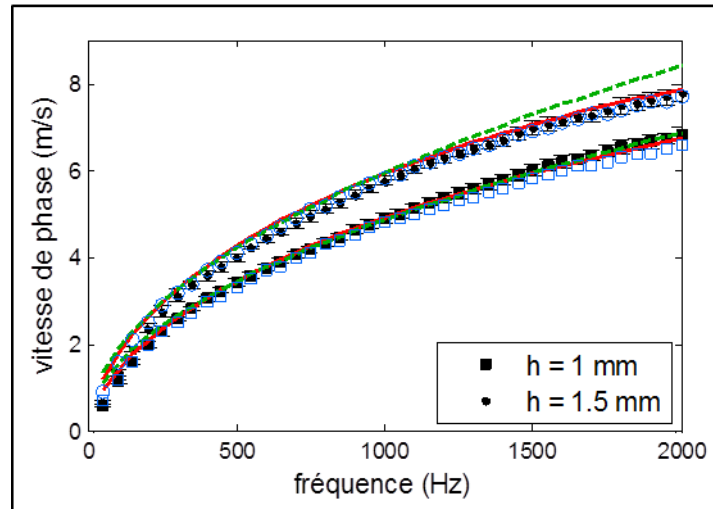
Enfin, on peut observer une différence de vitesse apparente de propagation (vitesse de groupe) entre le milieu non borné et la plaque. Dans le plan  $(x_3, t)$ , la vitesse de propagation est donnée par la pente du signal de cisaillement. Ainsi, la vitesse de propagation en milieu infini (ligne continue) est plus élevée qu'en mode de propagation guidée (ligne pointillée).



**Figure 3.13 – Trace spatio-temporelle du champ de déplacement axial dans un gel d'agar volumique (a) et dans une plaque d'épaisseur 1 mm (b) fabriqués à partir du même matériau (agar 2%). La vitesse de propagation est indiquée par la pente du signal (ligne continue = milieu non borné, pointillés = plaque mince).**

### 3.3.2.2. Calcul de la courbe de dispersion : Shear Wave Spectroscopy

Nous avons calculé les courbes de dispersion en décomposant en série de Fourier la trace spatio-temporelle du champ de déplacement. On a alors le champ de déplacement dans le domaine  $(f, v_\phi)$ . Les maxima dans ce domaine donnent la vitesse de phase correspondant à chaque fréquence.



**Figure 3.14 – Courbe de dispersion expérimentale (marqueurs noirs) comparée avec les simulations en différences finies (marqueurs bleus), la solution semi-analytique (ligne rouge) et l'approximation analytique (pointillés verts) pour des plaques de gel d'agar 4% immergées dans l'eau, avec  $h = 1$  mm ou  $1,5$  mm, et  $c_T = 13$  m/s.**

La Figure 3.14 montre la comparaison entre les résultats expérimentaux et les courbes théoriques (simulations, résolution semi-analytique et approximation analytique) pour des plaques fabriquées à partir d'une solution d'agar à 4% (concentration massique). Deux épaisseurs ont été testées :  $h = 1$  mm et  $h = 1,5$  mm. Les mesures de vitesse effectuées sur un bloc de gel du même matériau donnent une vitesse transverse intrinsèque de  $12,8 \pm 0,2$  m/s. L'ajustement de la courbe expérimentale par les courbes théoriques donne une vitesse transverse estimée de 13 m/s. Pour les deux épaisseurs étudiées, il y a donc une bonne concordance entre les courbes expérimentales et les modèles théoriques : l'écart quadratique moyen normalisé est inférieur à 1,4% de la vitesse de phase sur la bande de fréquences [500-1500] Hz.

### 3.4. Propagation guidée dans une plaque mince viscoélastique immergée dans l'eau

Nous avons indiqué dans l'introduction de ce chapitre que la viscosité était également source de dispersion, indépendamment de la géométrie du tissu. Cet effet a notamment été étudié sur le foie [1][8]. Nous avons donc cherché à savoir si la viscosité avait une influence sur la dispersion en guide d'onde. Nous avons pour cela rajouté le paramètre de viscosité dans notre étude de propagation en plaque mince immergée dans un liquide.

#### 3.4.1. Simulations en différences finies

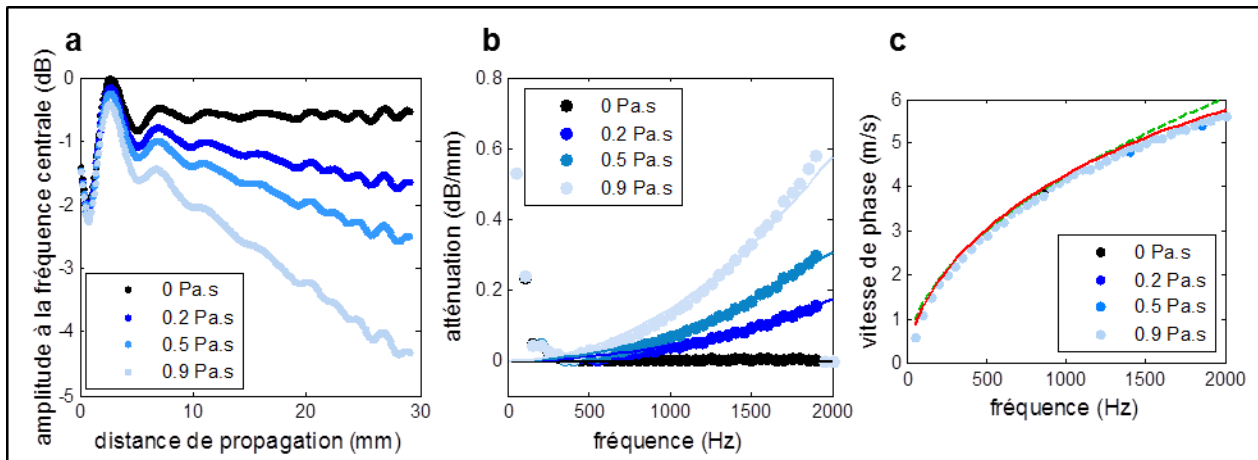
Nous avons modélisé la viscosité en introduisant une atténuation variant quadratiquement avec la fréquence, selon le modèle de Kelvin-Voigt décrit au chapitre 1 :

$$\alpha = \frac{\omega^2 \tau}{2c_T}$$

**Équation 3.23**

avec  $\tau = \eta/\mu$  un temps de relaxation caractéristique.

Nous avons effectué des simulations de propagation dans des plaques viscoélastiques immergées dans l'eau (épaisseur  $h = 1$  mm et vitesse transverse  $c_T = 10$  m/s) pour des valeurs de viscosité  $\eta$  variant de 0 à 0,9 Pa.s. Les résultats sont regroupés sur la Figure 3.15.



**Figure 3.15 – Simulations en différences finies pour des plaques viscoélastiques immergées dans l'eau ( $h = 1$  mm et  $c_T = 10$  m/s) pour des viscosités variant de 0 à 0,9 Pa.s. (a) Les courbes de dispersion correspondant aux différentes valeurs de viscosité (cercles bleus) sont superposées et comparées aux courbes théoriques d'une plaque purement élastique (ligne rouge = solution semi-analytique, pointillés verts = approximation analytique). (b) Amplitude du déplacement à la fréquence centrale en fonction de la distance de propagation. (c) Atténuation de l'onde de cisaillement en fonction de la fréquence. Les résultats de simulation (cercles bleus) sont ajustés par l'Équation 3.23.**

Pour chaque valeur de viscosité, nous avons calculé par transformée de Fourier l'amplitude de chaque fréquence en fonction de la distance de propagation (Figure 3.15-a). De cette dernière, on peut déduire l'atténuation de chaque fréquence (Figure 3.15-b), qui correspond à la pente de la décroissance de l'amplitude. La courbe d'atténuation en fonction de la fréquence est ajustée par l'Équation 3.23 : on peut ainsi vérifier que l'atténuation augmente avec la viscosité et la fréquence en accord avec le modèle utilisé pour la simulation. Le Tableau 2 indique la conversion entre atténuation et viscosité, l'atténuation étant le paramètre d'entrée des simulations. Nous avons indiqué à la fois la valeur de viscosité attendue et la valeur effectivement obtenue en sortie des simulations.

La Figure 3.15-c représente les courbes de dispersion simulées pour différentes valeurs de viscosité. On constate que toutes ces courbes sont identiques. Ceci constitue un résultat particulièrement important. En effet, même pour des valeurs de viscosité élevées, l'allure de la courbe de dispersion est inchangée et peut être ajustée par la solution semi-analytique ou



l'approximation analytique d'une plaque purement élastique non visqueuse. La viscosité n'affectant pas la courbe de dispersion, on peut estimer l'élasticité indépendamment de la viscosité de cisaillement. Autrement dit, le guidage d'onde permet avantageusement de découpler l'influence de la viscosité et de l'élasticité.

Paramètre nominaux		Résultats	
atténuation spectrale (dB/mm/MHz <sup>2</sup> )	viscosité (Pa.s)	atténuation spectrale (dB/mm/MHz <sup>2</sup> )	viscosité (Pa.s)
0	0	0	0
$5.10^4$	0,29	$4,1.10^4 \pm 2.10^3$	0,24
$10^5$	0,58	$7,7.10^4 \pm 2.10^3$	0,45
$2.10^5$	1,18	$1,50.10^5 \pm 2.10^3$	0,87

**Tableau 2 – Coefficients de viscosité correspondant aux valeurs d'atténuation nominales utilisées comme paramètres d'entrée des simulations pour une plaque viscoélastique ( $h = 1$  mm et  $c_T = 10$  m/s). Pour chaque cas, les valeurs effectives d'atténuation et de viscosité ont été mesurées en sortie des simulations.**

### 3.4.2. Validation expérimentale in vitro

Nous avons vérifié expérimentalement que la viscosité n'influait pas les courbes de dispersion. Pour cela, nous avons réalisé des gels de viscosités différentes.

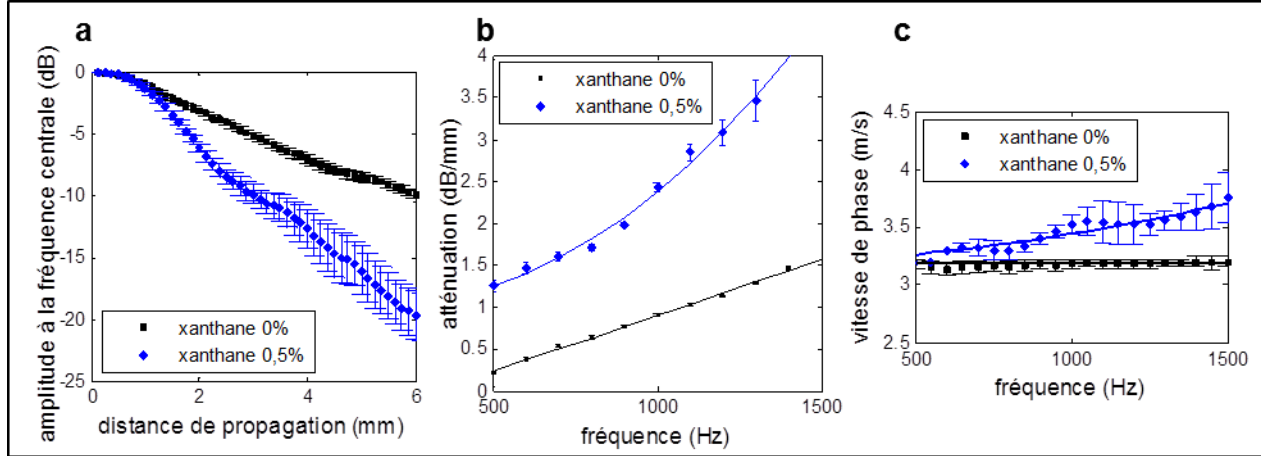
Nous avons réalisé deux solutions de gélatine. Nous avons rajouté à l'une de ces solutions du xanthane afin d'augmenter la viscosité :

- solution à 5% de gélatine → gel « non visqueux »
- solution à 5% de gélatine + 0,5% de xanthane → gel visqueux

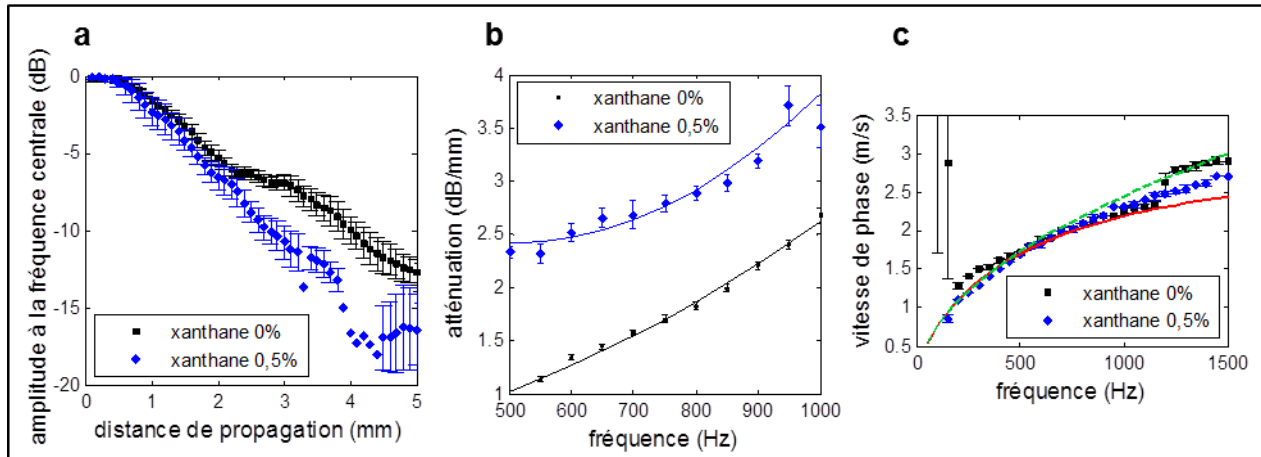
A partir de ces deux solutions, nous avons fabriqué deux blocs de gel de grandes dimensions et deux plaques d'épaisseur  $h = 1$  mm. Nous avons ensuite réalisé des acquisitions d'élastographie par SSI sur les blocs et sur les plaques minces. Nous avons enfin effectué l'analyse fréquentielle par Shear Wave Spectroscopy, d'abord sur les blocs pour déterminer les propriétés intrinsèques des matériaux, puis sur les plaques minces pour étudier les modes guidés.

La Figure 3.16 résume les résultats obtenus sur les deux blocs de gels. On observe que l'atténuation spectrale est plus importante dans le gel visqueux ( $2.10^6 \pm 2.10^5$  dB/mm/MHz<sup>2</sup>) que dans le gel « non visqueux » ( $6.10^5 \pm 5.10^4$  dB/mm/MHz<sup>2</sup>). On retrouve également que le gel visqueux est dispersif alors que le gel « non visqueux » donne une vitesse de phase indépendante de la fréquence (Figure 3.16-c). En ajustant les courbes de dispersion et d'atténuation par un modèle de Kelvin-Voigt (décrit au chapitre 1), on obtient  $c_T = 3,3 \pm 0,1$  m/s pour les deux blocs de gel et  $\eta = 0,5 \pm 0,02$  Pa.s.





**Figure 3.16 – Résultats expérimentaux pour deux blocs de gel fabriqués à partir d’une solution de gélatine à 5% (concentration massique), contenant respectivement 0% et 0,5% de xanthane. Les barres d’erreur correspondent à l’hétérogénéité spatiale des gels. (a) Amplitude du déplacement axial à la fréquence centrale en fonction de la distance de propagation. (b) Atténuation de l’onde de cisaillement en fonction de la fréquence. Les courbes expérimentales sont ajustées par un modèle de Voigt. (c) Courbe de dispersion ajustée par un modèle de Voigt.**



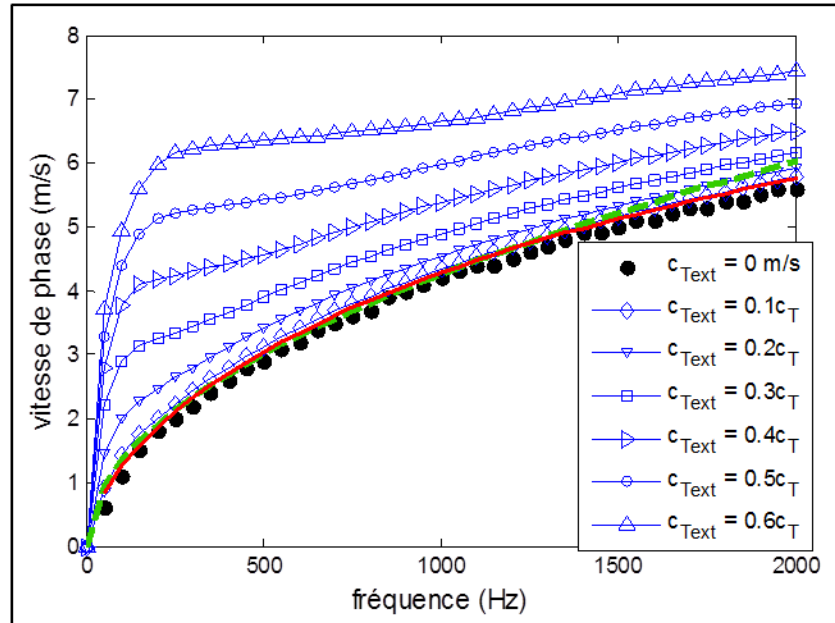
**Figure 3.17 – Résultats expérimentaux pour deux plaques immergées dans l’eau ( $h = 1$  mm) fabriquées à partir d’une solution de gélatine à 5% contenant respectivement 0% et 0,5% de xanthane. Les barres d’erreur correspondent à l’hétérogénéité spatiale des gels. (a) Amplitude du déplacement axial à la fréquence centrale en fonction de la distance de propagation. (b) Atténuation de l’onde de cisaillement en fonction de la fréquence. (c) Courbe de dispersion. La solution analytique (ligne continue rouge) et l’approximation analytique (pointillés verts) pour une plaque purement élastique sont représentées pour  $c_T = 3,3$  m/s.**

La Figure 3.17 résume les résultats obtenus sur les plaques minces. A nouveau, l’atténuation spectrale est plus importante dans le gel visqueux ( $6.10^6 \pm 1.10^6$  dB/mm/MHz<sup>2</sup>) que dans le gel non visqueux ( $2.10^6 \pm 2.10^5$  dB/mm/MHz<sup>2</sup>). Cependant, contrairement au cas des blocs de gels, les courbes de dispersion des deux plaques (visqueuse et « non visqueuse ») sont très proches. Nous avons donc confirmé expérimentalement que l’influence de la viscosité sur la courbe de dispersion est négligeable.

### 3.5. Cas d'une plaque élastique entourée d'un solide mou

Le modèle d'une plaque immergée dans l'eau correspond bien au cas réel de la cornée qui est effectivement au contact d'un liquide (l'humeur aqueuse). En revanche, chacune des couches de la peau est au contact d'autres tissus mous. Nous nous sommes donc intéressés à la configuration d'une plaque (épaisseur  $h$ , vitesse transverse  $c_T$ ) entourée d'un solide mou semi-infini de vitesse transverse  $c_{\text{Text}}$  avec  $c_{\text{Text}} < c_T$ .

Nous avons effectué des simulations par différences finies pour une plaque élastique d'épaisseur  $h = 1$  mm et de vitesse transverse  $c_T = 10$  m/s, entourée d'un milieu extérieur de vitesse transverse  $c_{\text{Text}}$  variant de  $0,1c_T$  à  $0,6c_T$ . Les résultats sont montrés sur la Figure 3.18. On constate que la courbe de dispersion se déplace vers les hautes vitesses de phase lorsque le module élastique du milieu extérieur augmente. Cependant, pour un milieu extérieur suffisamment mou par rapport à la plaque ( $c_{\text{Text}} \leq 2c_T/10$ ), l'allure de la courbe de dispersion est presque inchangée. Sur cet exemple, l'écart quadratique moyen entre la courbe  $c_{\text{Text}} = 2$  m/s et la courbe  $c_{\text{Text}} = 0$  m/s est inférieur à 1,6% de la vitesse de phase sur la bande de fréquence [500-1500] Hz.



**Figure 3.18 – Courbes de dispersion simulées pour une plaque élastique ( $h = 1$  mm et  $c_T = 10$  m/s) entourée d'un milieu extérieur de vitesse transverse  $c_{\text{Text}}$ . Le cas  $c_{\text{Text}} = 0$  m/s correspond à une plaque immergée dans l'eau. Les modèles théoriques de la plaque immergée dans l'eau sont également représentés (ligne rouge = solution semi-analytique, pointillés verts = approximation analytique).**

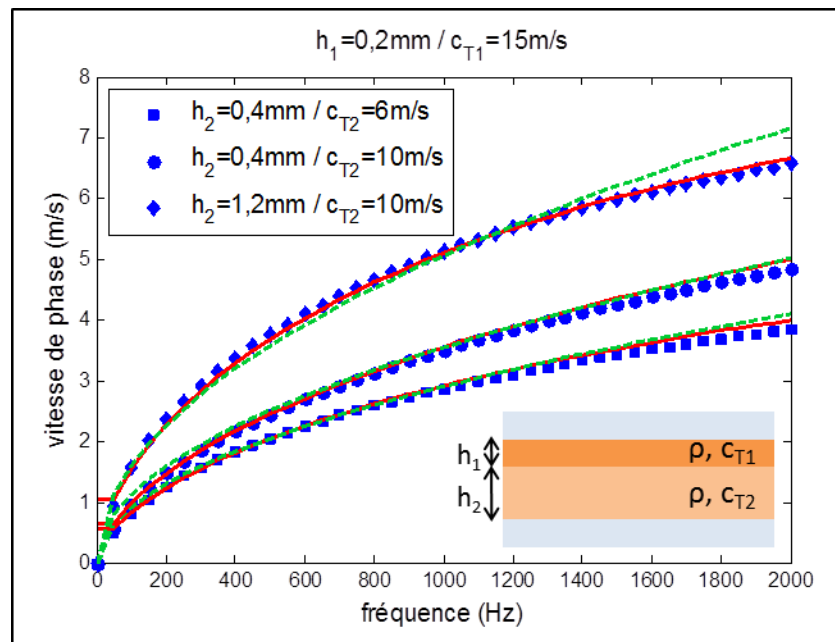
Dans le cadre de l'élastographie de la peau, le derme est entouré par du gel échographique d'une part et l'hypoderme d'autre part. Ces deux milieux ont une vitesse transverse est très faible devant la vitesse transverse du derme ( $c_{\text{Text}} \leq 0,2c_T$ ) et ne modifient donc pas

significativement l'allure de la courbe de dispersion, qui peut être approximée par le modèle d'une plaque immergée dans un liquide.

### 3.6. Cas d'un milieu bicouche immergé dans un liquide

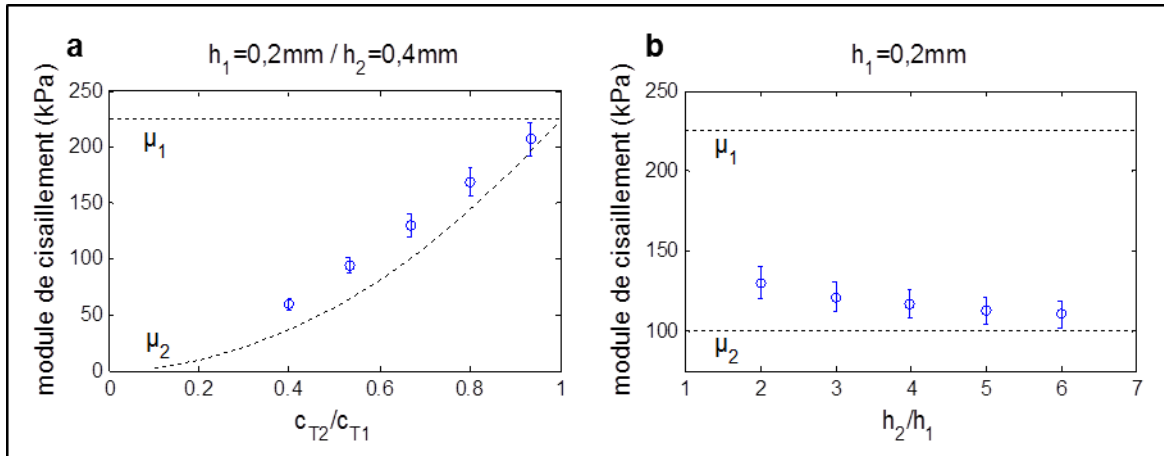
Afin d'affiner la modélisation de la peau, qui comporte plusieurs couches d'élasticités différentes (en particulier l'épiderme et le derme), nous nous sommes intéressés au cas de milieux stratifiés.

Pour cela, nous avons simulé par différences finies la propagation d'une onde de cisaillement dans un milieu composé d'une couche rigide (d'épaisseur  $h_1 = 200 \mu\text{m}$  et de vitesse transverse  $c_{T1} = 15 \text{ m/s}$ ) reposant sur une couche plus molle (d'épaisseur  $h_2$  et de vitesse transverse  $c_{T2}$  variables). La source de cisaillement étant de taille axiale millimétrique, l'onde de cisaillement se propage uniformément dans l'épaisseur du milieu et ne permet pas de distinguer les deux couches. Les courbes de dispersion obtenues sont montrées sur la Figure 3.19. En les ajustant par les modèles théoriques d'une monocouche, on peut calculer un module de cisaillement qui correspond à un milieu effectif.



**Figure 3.19 – Courbes de dispersion d'un milieu composé de deux couches (de masse volumique  $\rho$ , d'épaisseurs respectives  $h_1$  et  $h_2$  et de vitesses transverses respectives  $c_{T1}$  et  $c_{T2}$ ). Ces courbes sont ajustables par les modèles théoriques d'une monocouche immergée dans l'eau (ligne rouge = solution semi-analytique, pointillés verts = approximation analytique).**

La Figure 3.20 montre les modules de cisaillement calculés pour différents rapports d'épaisseur et différents contrastes d'élasticité. On obtient un module de cisaillement intermédiaire entre les modules de cisaillement propres à chacune des deux couches. La couche la plus épaisse domine le comportement mécanique de l'ensemble du milieu.



**Figure 3.20 – Module de cisaillement apparent d'un milieu bicouche immergé dans l'eau en fonction du rapport des vitesses transverses (a) et des épaisseurs (b) de chaque couche. Les lignes pointillées indiquent le module de cisaillement intrinsèque de chaque couche ( $\mu_1=\rho c_{T1}^2$  et  $\mu_2=\rho c_{T2}^2$ ).**

Cette étude préliminaire reste à approfondir mais elle ouvre la voie vers une modélisation qui permettrait de séparer les contributions des différentes couches et de surmonter ainsi la limitation actuelle en résolution axiale de l'élastographie.

### 3.7. Conclusion du chapitre

Dans ce chapitre, nous avons mis en évidence l'aspect dispersif de la propagation guidée dans une plaque mince. Après avoir rappelé le cas d'une plaque dans le vide (ondes de Lamb), nous nous sommes intéressés au cas d'une plaque entourée de liquide, qui est une modélisation plus réaliste des tissus biologiques. Nous avons présenté trois méthodes de prédiction de la courbe de dispersion du premier mode antisymétrique pour une plaque élastique immergée dans l'eau :

- simulations par différences finies
- résolution semi-analytique des conditions aux limites (Équation 3.21)
- approximation par une formule analytique simple (Équation 3.22)

Ainsi, on dispose de trois méthodes d'inversion pour retrouver la vitesse transverse intrinsèque d'un matériau connaissant la courbe de dispersion d'une plaque constituée de ce matériau. Les simulations par différences finies ne constituent pas une méthode satisfaisante, car elles sont trop coûteuses en temps de calcul. La résolution semi-analytique est une méthode moins coûteuse en temps de calcul qu'il serait envisageable d'utiliser pour obtenir une quantification quasiment en temps réel du module de cisaillement. L'approximation analytique est la méthode la plus simple puisqu'il suffit d'appliquer l'Équation 3.22. En contrepartie, il faut s'attendre à une estimation moins précise de la vitesse transverse. Nous avons donc quantifié la précision de cette estimation et nous avons établi les limites de validité de cette approximation. Nous avons

conclu que l'approximation analytique, bien que grossière, a une précision comparable à la résolution semi-analytique sur la plupart des cas pour les organes étudiés ici.

De plus, nous avons montré que le modèle de la plaque dans l'eau pouvait être étendu au cas d'une plaque entourée d'un solide mou à condition que le module élastique de ce solide soit suffisamment petit devant le module élastique de la plaque. Par ailleurs, nous nous sommes intéressés au cas d'une plaque composée de deux couches d'élasticités différentes et d'épaisseur submillimétriques. La résolution axiale de l'élastographie ne permet pour l'instant pas de séparer de telles couches qui se comportent alors comme un milieu effectif d'élasticité intermédiaire entre les modules de cisaillement de chacune des couches.

Nous avons ensuite montré numériquement et expérimentalement que la viscosité du milieu n'a pas d'influence sur la courbe de dispersion des ondes guidées. Autrement dit, la dispersion induite par la viscosité du milieu est négligeable devant la dispersion induite par le guidage d'onde (c'est-à-dire par la géométrie du milieu). En conséquence, dans le cas d'une plaque mince viscoélastique, on peut déterminer l'élasticité indépendamment de la viscosité du milieu par la courbe de dispersion. La viscosité peut ensuite être déduite de la mesure de l'atténuation.

### 3.8. Références

- [1] T. Deffieux, "Palpation par force de radiation ultrasonore et échographie ultrarapide : Applications à la caractérisation tissulaire in vivo.," Université Paris VII Denis Diderot, 2008.
- [2] M. Tanter, D. Touboul, J. Gennisson, J. Bercoff, and M. Fink, "High-Resolution Quantitative Imaging of Cornea Elasticity Using Supersonic Shear Imaging," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 28, no. 12, pp. 1881–1893, 2009.
- [3] M. Couade, M. Pernot, C. Prada, E. Messas, J. Emmerich, P. Bruneval, A. Criton, M. Fink, and M. Tanter, "Quantitative Assessment of Arterial Wall Biomechanical Properties Using Shear Wave Imaging," *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 36, no. 10, pp. 1662–1676, Oct. 2010.
- [4] J. M. Pereira, J. M. Mansour, and B. R. Davis, "Analysis of shear wave propagation in skin: Application to an experimental procedure," *Journal of Biomechanics*, vol. 23, no. 8, pp. 745–751, 1990.
- [5] C. M. Moran, N. L. Bush, and J. C. Bamber, "Ultrasonic propagation properties of excised human skin," *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 21, no. 9, pp. 1177–1190, 1995.
- [6] M. Tanter, "Application du retournement temporel à l'hyperthermie ultrasonore.," Université Paris VII Denis Diderot, 1999.
- [7] M. Couade, "Imagerie des propriétés viscoélastiques du cœur et des artères par échographie ultrarapide et palpation à distance," Université Paris VII Denis Diderot, 2011.
- [8] M. Muller, J.-L. Gennisson, T. Deffieux, M. Tanter, and M. Fink, "Quantitative viscoelasticity mapping of human liver using supersonic shear imaging: preliminary in vivo feasibility study." *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 35, no. 2, pp. 219–229, Feb. 2009.

# Chapitre 4 – Imagerie des propriétés viscoélastiques des tissus minces

---

## Sommaire

4.1.	Introduction.....	66
4.2.	Elastographie du derme <i>in vivo</i> chez l'homme .....	66
4.3.	Elastographie de la cornée <i>ex vivo</i> et <i>in vivo</i> chez le porc .....	69
4.3.1.	Expériences sur des cornées porcines <i>ex vivo</i> .....	69
4.3.2.	Expériences sur des cornées porcines <i>in vivo</i> .....	72
4.4.	Influence de la tension du tissu .....	73
4.4.1.	Effet de la pression intraoculaire .....	74
4.4.1.1.	Effet de la pression intraoculaire statique .....	74
4.4.1.2.	Effet de la pulsatilité cardiaque.....	77
4.4.2.	Effet de la tension du derme .....	78
4.5.	Imagerie 3D et anisotropie.....	79
4.5.1.	Propagation d'une onde de cisaillement dans un milieu transverse isotrope .....	80
4.5.2.	Anisotropie de la cornée .....	82
4.5.2.1.	Organisation du collagène cornéen .....	82
4.5.2.2.	Etude expérimentale de l'anisotropie élastique des cornées porcines .....	84
4.5.3.	Anisotropie de la peau.....	88
4.5.3.1.	Lignes de Langer .....	88
4.5.3.2.	Anisotropie élastique du derme .....	89
4.6.	Conclusion du chapitre .....	90
4.7.	Références.....	92

## 4.1. Introduction

Dans le chapitre précédent, nous avons étudié la propagation de l'onde de cisaillement dans des milieux modèles. Nous allons à présent nous intéresser au derme et à la cornée en conditions réelles. Nous allons montrer comment obtenir des cartographies de vitesse de cisaillement *in vivo*, puis comment accéder aux modules élastiques par la méthode de *Shear Wave Spectroscopy* combinée avec le modèle de la plaque mince immergée dans l'eau décrit au chapitre 3. Nous nous intéresserons ensuite à quelques propriétés communes à la cornée et au derme. Ces deux tissus ont par exemple la capacité à subir d'importantes contraintes, qui peuvent induire de fortes variations du module élastique. Nous étudierons donc l'influence de la tension de ces tissus sur les mesures élastographiques. Les propriétés biomécaniques du derme et de la cornée sont régies par l'arrangement des fibres qui les composent. Nous mettrons en évidence l'anisotropie élastique macroscopique qui peut résulter de cette structure microscopique. Les expériences ont été réalisées *in vivo* sur des volontaires sains pour le derme, et sur des yeux porcins *ex vivo* et *in vivo* pour la cornée.

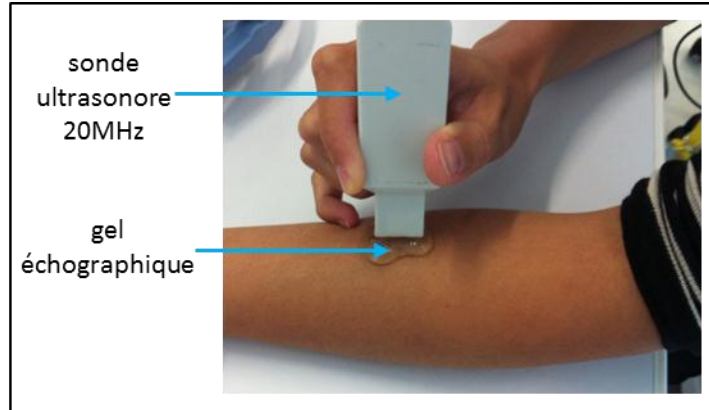
## 4.2. Elastographie du derme *in vivo* chez l'homme

Le derme est composé de fibres de collagène (majoritairement du type I et III) organisées en faisceaux parallèles qui sont reliés entre eux par des fibres d'élastine. Le collagène assure la résistance mécanique de la peau, tandis que l'élastine lui donne de l'élasticité (retour à l'état initial après une déformation).

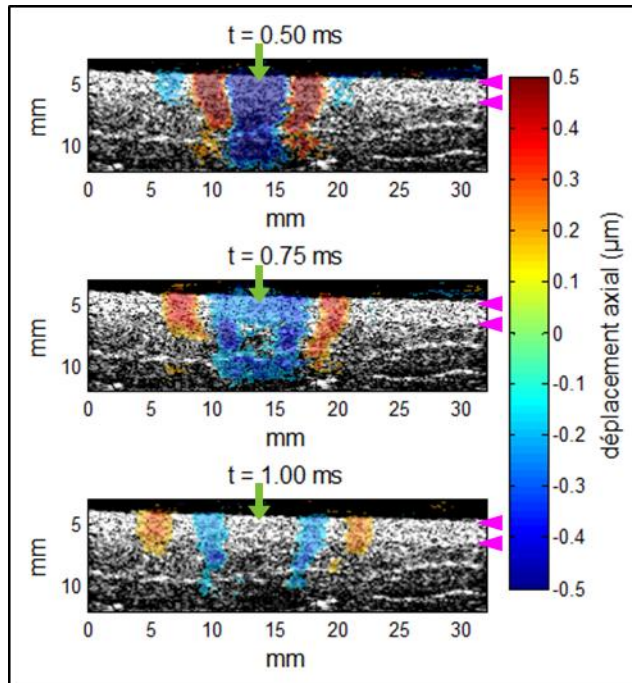
Lors des acquisitions d'élastographie de la peau *in vivo*, la sonde échographique est tenue manuellement à quelques millimètres au-dessus de la surface de la peau, comme illustré sur la Figure 4.1. Du gel échographique standard est utilisé comme couplant entre la sonde et la peau. La séquence d'acquisition est composée de plusieurs poussées réparties latéralement sur la largeur de la sonde, espacées classiquement de trois millimètres. Pour l'ensemble de la séquence d'acquisition, on obtient un index mécanique  $MI = 1,20$  (pour une limite de 1,90 selon la FDA) et une intensité  $I_{SPTA} = 632 \text{ mW/cm}^2$  (pour une limite de  $720 \text{ mW/cm}^2$  selon la FDA).

La Figure 4.2 montre l'onde de cisaillement générée par une poussée se propageant dans le derme du mollet d'un volontaire sain. On observe que l'onde est guidée le long du derme et se propage à grande distance (Figure 4.2-bas). Une partie du cisaillement se propage également dans l'hypoderme, bien que le point de poussée soit situé dans le derme.

A partir du film de propagation de l'onde de cisaillement, on calcule le temps de vol de l'onde en chaque point par l'algorithme décrit au chapitre 2. On reconstruit ainsi la carte de vitesse de groupe du derme (Figure 4.3).



**Figure 4.1 – Dispositif expérimental pour l'élastographie de la peau humaine in vivo. La sonde est placée à quelques millimètres au-dessus de la surface de la peau. Du gel échographique est utilisé comme milieu de couplage.**



**Figure 4.2 – Propagation de l'onde de cisaillement dans le derme (dont les interfaces sont indiquées par les flèches roses) du mollet d'un volontaire sain. Le champ de déplacement axial (en couleur) est superposé à l'image échographique (en niveaux de gris). La flèche verte indique l'abscisse de la poussée par pression de radiation ultrasonore.**

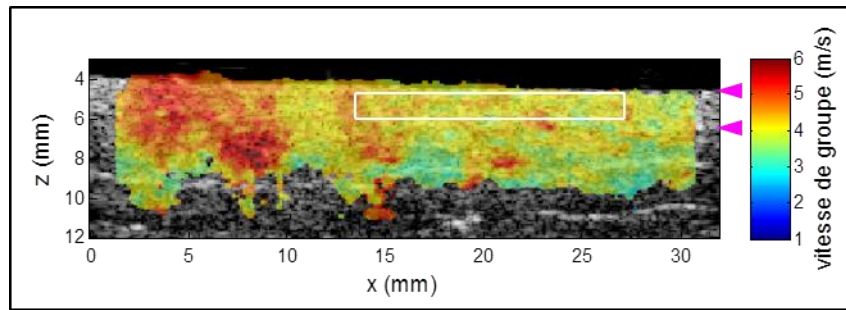
Cependant, la vitesse de groupe n'est pas directement liée au module élastique du derme, car il s'agit d'un mode de propagation guidé (voir le chapitre 3). Pour avoir une estimation quantitative du module de cisaillement, il faut procéder à l'analyse fréquentielle. On applique la méthode de *Shear Wave Spectroscopy* dans une région d'intérêt placée dans le derme (rectangle blanc de la Figure 4.3).

Les résultats *in vivo* sont montrés sur la Figure 4.4. On observe que l'onde de cisaillement a un spectre de largeur  $1400 \pm 100$  Hz centré sur la fréquence  $750 \pm 50$  Hz (Figure 4.4-a). On peut

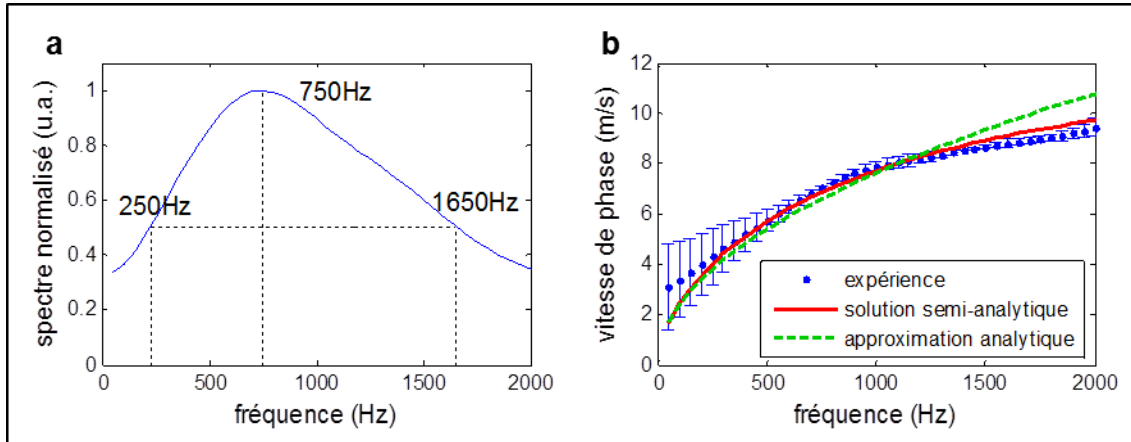


calculer la courbe de dispersion sur cette bande de fréquence (Figure 4.4-b). Connaissant l'épaisseur du derme ( $h = 2,52 \pm 0,05$  mm, mesurée sur l'image B-mode), on utilise les modèles théoriques décrits au chapitre 3 pour ajuster la courbe expérimentale sur la bande de fréquence [250-1650] Hz. L'ajustement par le modèle semi-analytique donne une vitesse transverse intrinsèque  $c_T = 14,0$  m/s (écart quadratique moyen de l'ajustement inférieur à 0,04 m/s), soit un module de cisaillement  $\mu = 196,0 \pm 1,2$  kPa. L'ajustement par l'approximation analytique donne  $c_T = 12,7$  m/s (écart quadratique moyen de l'ajustement inférieur à 0,09 m/s), soit  $\mu = 161,0 \pm 2,3$  kPa.

La mesure *in vivo* de la dureté de la peau est donc réalisable avec une très bonne précision (inférieure à 2% du module de cisaillement).



**Figure 4.3 – Carte de vitesse de groupe (en m/s) du derme (dont les interfaces sont indiquées par les flèches roses) du mollet d'un volontaire sain. Le rectangle blanc délimite la zone de calcul de la courbe de dispersion.**



**Figure 4.4 – (a) Spectre de l'onde de cisaillement générée dans le derme du mollet d'un volontaire sain. (b) Courbe de dispersion expérimentale (marqueurs bleus) ajustée par les modèles théoriques de la plaque immergée dans l'eau (ligne rouge = solution semi-analytique, pointillés verts = approximation analytique). Les barres d'erreur représentent la variance due à l'hétérogénéité spatiale du tissu.**

### 4.3. Elastographie de la cornée *ex vivo* et *in vivo* chez le porc

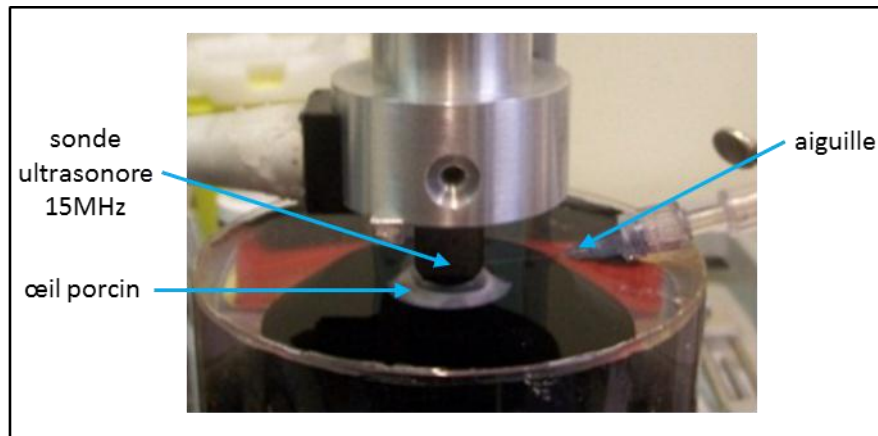
Comme énoncé au chapitre 1, les propriétés biomécaniques de la cornée sont gouvernées par le stroma, qui est la couche la plus épaisse (90% de l'épaisseur cornéenne), encadrée par l'épithélium sur la face antérieure et l'endothélium sur la face postérieure. Le stroma cornéen est composé majoritairement de fibrilles de collagènes regroupées en lamelles.

Les expériences ont été menées sur des yeux porcins. L'épaisseur des cornées porcines est d'environ 650  $\mu\text{m}$  (contre 500  $\mu\text{m}$  chez l'homme). Les cornées porcines ont également la particularité d'être elliptiques (longueur d'environ 12 mm selon le petit axe et 14 mm selon le grand axe) contrairement aux cornées humaines qui sont circulaires (diamètre d'environ 12 mm).

Actuellement, les puissances émises lors des acquisitions dépassent les recommandations de la FDA pour les applications ophtalmologiques. Nous nous sommes donc limités au modèle animal.

#### 4.3.1. Expériences sur des cornées porcines *ex vivo*

Les yeux sont collectés auprès d'un abattoir (Etablissements Guy Harang, Houdan, France). Les prélèvements se font immédiatement après la mort de l'animal et sont acheminés au laboratoire quelques heures après le prélèvement.

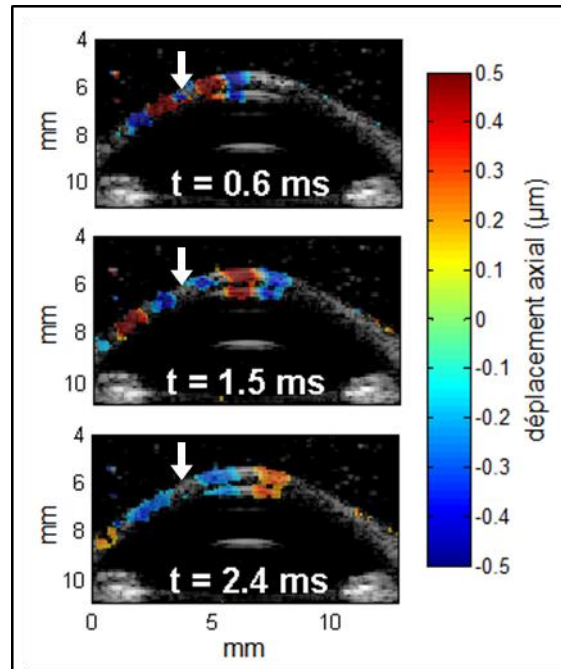


**Figure 4.5 – Montage expérimental pour l'élastographie de la cornée *ex vivo*. L'œil est immergé dans l'eau. La sonde ultrasonore est placée à quelques millimètres au-dessus de la cornée. La pression intraoculaire est contrôlée en injectant du liquide sous la cornée par une aiguille insérée dans la chambre antérieure.**

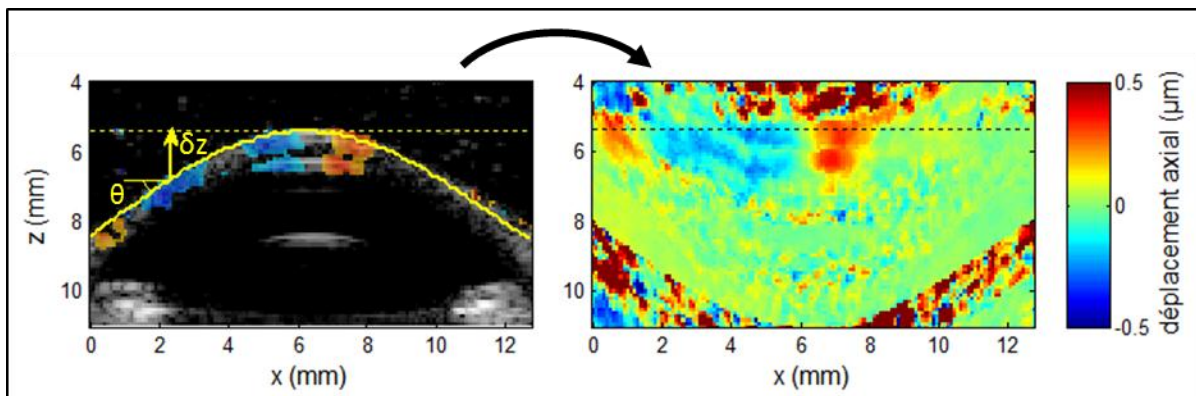
La Figure 4.5 montre le montage expérimental utilisé pour l'élastographie de la cornée *ex vivo*. Le globe oculaire est placé dans un support dédié et immergé dans du sérum physiologique. La sonde est placée quelques millimètres au-dessus de la cornée. Nous verrons dans la section suivante qu'il est important de contrôler la pression intraoculaire car elle influe sur la rigidité de

la cornée. Pour les expériences *ex vivo*, une aiguille est donc insérée dans la chambre antérieure. Cette aiguille permet d'injecter du liquide sous la cornée pour maintenir la pression intraoculaire constante. Elle est également reliée à un manomètre digital (Bioseb AZ 8215, Vitrolles, France) pour mesurer la pression obtenue.

La Figure 4.6 montre le guidage de l'onde de cisaillement le long d'une cornée de porc *ex vivo*. Sur cet exemple, la pression intraoculaire est à un niveau très faible ( $5,0 \pm 0,4$  mmHg).



**Figure 4.6 – Propagation de l'onde de cisaillement dans une cornée de porc *ex vivo*. Le champ de déplacement axial (en couleur) est superposé à l'image échographique (en niveaux de gris). L'abscisse de la poussée est indiquée par la flèche blanche.**



**Figure 4.7 – Compensation de la courbure de la cornée : on détecte la surface de la cornée sur l'image échographique (ligne continue jaune). Ensuite, pour chaque abscisse  $x$ , on calcule la différence de hauteur  $\delta z(x)$  par rapport à l'apex et l'angle  $\theta(x)$  entre la tangente locale et l'horizontale.**

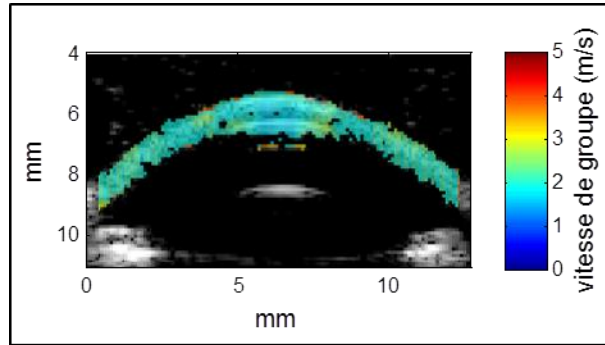
L'algorithme de calcul de temps de vol décrit au chapitre 2 consiste à auto-corréler le champ de déplacement profondeur par profondeur. Pour pouvoir appliquer cet algorithme dans le cas de

la cornée, il faut d'abord compenser la courbure de cette dernière. Pour cela, on segmente l'image B-mode afin de détecter la surface de la cornée (Figure 4.7-gauche). Cela permet de calculer en chaque abscisse  $x$  l'écart de hauteur  $\delta z(x)$  par rapport au sommet de la cornée. On peut alors « aplanir » le film de propagation de l'onde en appliquant le décalage  $\delta z(x)$  sur chaque image du film (Figure 4.7-droite). L'algorithme de temps de vol appliqué au film « aplani » donne une vitesse  $\Delta x / \Delta t$ . La vitesse de groupe réelle dans la cornée est alors :

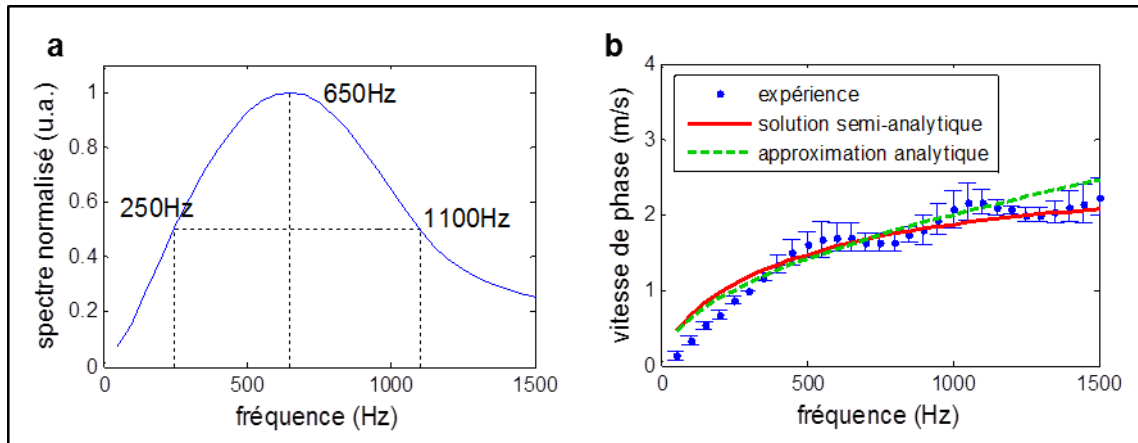
$$v_g(x, z) = \frac{\Delta x}{\cos(\theta(x)) \cdot \Delta t}$$

**Équation 4.1**

On obtient ainsi la carte de vitesse de groupe montrée sur la Figure 4.8.



**Figure 4.8 – Carte de vitesse de groupe (en m/s) d'une cornée de porc ex vivo.**



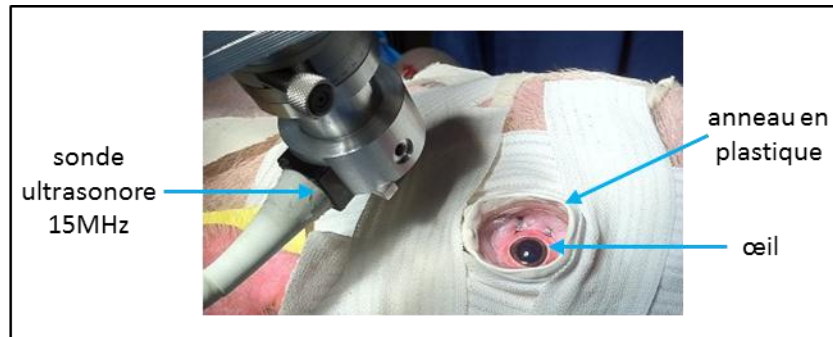
**Figure 4.9 – (a) Spectre de l'onde de cisaillement générée dans une cornée de porc ex vivo. (b) Courbe de dispersion expérimentale (marqueurs bleus) ajustée par les modèles théoriques de la plaque immergée dans l'eau (ligne rouge = solution semi-analytique, pointillés verts = approximation analytique. Les barres d'erreur représentent la variance due à l'hétérogénéité spatiale du tissu.**

Pour obtenir la courbe de dispersion, on applique la méthode de *Shear Wave Spectroscopy* sur le champ de déplacement « aplani ». Les résultats sont montrés sur la Figure 4.9. On ajuste la courbe de dispersion pour une épaisseur  $h = 0,90 \pm 0,05$  mm (mesurée sur l'image B-mode) sur la bande de fréquence [250-1100] Hz. L'ajustement par le modèle semi-analytique donne une

vitesse transverse intrinsèque  $c_T = 2,8$  m/s (écart quadratique moyen de l'ajustement inférieur à 0,04 m/s), soit un module de cisaillement  $\mu = 7,8 \pm 0,3$  kPa. L'ajustement par l'approximation analytique donne  $c_T = 2,4$  m/s (écart quadratique moyen de l'ajustement inférieur à 0,05 m/s), soit  $\mu = 5,8 \pm 0,3$  kPa.

#### 4.3.2. Expériences sur des cornées porcines *in vivo*

La Figure 4.10 montre le dispositif expérimental mis au point pour l'élastographie de la cornée porcine *in vivo*. L'animal est anesthésié et placé sous ventilation mécanique. La tête de l'animal est sanglée à la table opératoire. Les paupières sont maintenues ouvertes par un écarteur palpébral adapté à la taille de l'œil de l'animal. Un anneau en plastique est fixé autour de l'orbite oculaire par des bandes adhésives. De cette façon, on forme un réceptacle hermétique permettant d'immerger l'œil dans l'eau. La sonde est montée sur un support muni de vis de déplacements micrométriques, lui-même fixé sur un bras articulé.



**Figure 4.10 – Montage expérimental pour l'élastographie de la cornée *in vivo* sur un porc anesthésié. Les paupières de l'animal sont maintenues ouvertes grâce à un écarteur palpébral. Un anneau en plastique est positionné autour de l'orbite oculaire afin de former une cuvette étanche permettant d'immerger l'œil dans l'eau. La sonde ultrasonore est montée sur un bras articulé et positionnée à quelques millimètres de la cornée pendant les acquisitions.**

Pour les expériences *in vivo*, on peut considérer que la pression intraoculaire de l'animal est naturellement maintenue constante. Il existe un cycle de variation nycthémeral de la pression intraoculaire, mais l'échelle de temps de ce cycle (de l'ordre de plusieurs heures) est nettement supérieure à la durée des expériences d'élastographie.

Un exemple de carte de vitesse de groupe obtenue *in vivo* est montré sur la Figure 4.11.

Les résultats de l'analyse par *Shear Wave Spectroscopy* sont montrés sur la Figure 4.12. On ajuste la courbe de dispersion pour une épaisseur  $h = 0,57 \pm 0,05$  mm (mesurée sur l'image B-mode) sur la bande de fréquence [250-1450] Hz. L'ajustement par le modèle semi-analytique donne une vitesse transverse intrinsèque  $c_T = 7,8$  m/s (écart quadratique moyen de l'ajustement inférieur à 0,03 m/s), soit un module de cisaillement  $\mu = 61,0 \pm 0,5$  kPa. L'ajustement par l'approximation analytique donne  $c_T = 8,0$  m/s (écart quadratique moyen de l'ajustement inférieur à 0,03 m/s), soit  $\mu = 64,0 \pm 0,5$  kPa.

On constate que la cornée *in vivo* a un module élastique plus élevé que la cornée *ex vivo*. Cet écart est dû à une différence de pression intraoculaire, comme nous allons le voir dans la section suivante.

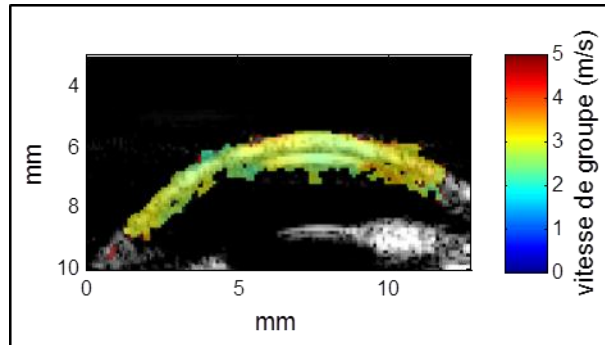


Figure 4.11 – Carte de vitesse de groupe (en m/s) d'une cornée de porc acquise *in vivo*.

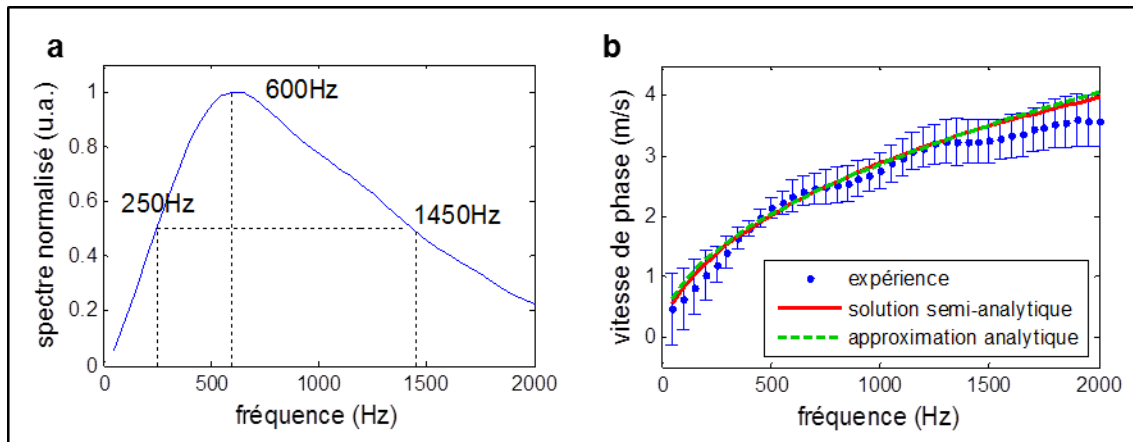


Figure 4.12 – (a) Spectre de l'onde de cisaillement générée dans une cornée de porc *in vivo*. (b) Courbe de dispersion expérimentale (marqueurs bleus) ajustée par les modèles théoriques de la plaque immergée dans l'eau (ligne rouge = solution semi-analytique, pointillés verts = approximation analytique). Les barres d'erreur représentent la variance due à l'hétérogénéité spatiale du tissu.

#### 4.4. Influence de la tension du tissu

Les exemples montrés dans la section précédente montrent des valeurs de module de cisaillement variant sur plusieurs ordres de grandeur selon les cas. L'élasticité des tissus dépend en effet fortement de l'état de contrainte statique naturel auquel le tissu est soumis. Dans le cas de la cornée, cette contrainte est liée à la pression intraoculaire. Dans le cas du derme, la contrainte est liée à la forme du squelette et des muscles présents sous la peau et peut aussi être modifiée par l'âge. L'étude des effets de ces paramètres sur la mesure d'élasticité est l'objet des paragraphes qui suivent.

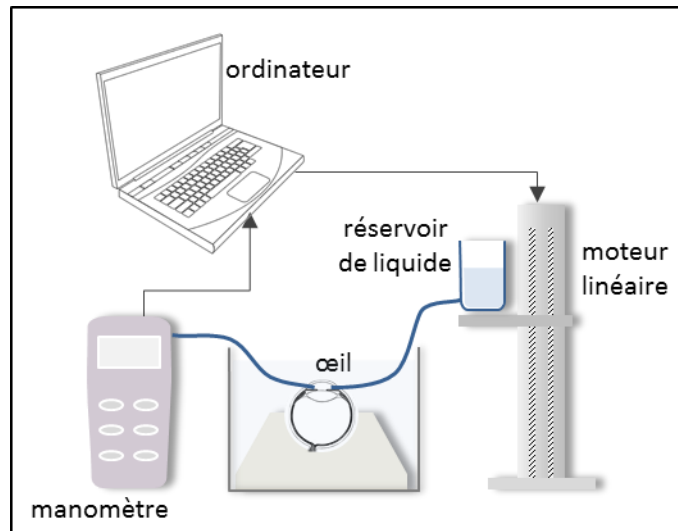


#### 4.4.1. Effet de la pression intraoculaire

La pression intraoculaire (PIO) est la résultante d'un équilibre entre la sécrétion d'humeur aqueuse dans la chambre antérieure par les corps ciliaires et l'évacuation de cette humeur aqueuse par le canal de Schlemm. La PIO a un cycle de variation nycthéméral. Chez l'homme, on considère que la PIO est normale lorsqu'elle varie entre 10 et 20 mmHg ( $760 \text{ mmHg} = 1,01325 \cdot 10^5 \text{ Pa}$ ). Une amplitude de variation plus importante peut être pathologique : on parle d'hypotonie ( $\text{PIO} < 10 \text{ mmHg}$ ) ou d'hypertonie ( $\text{PIO} > 20 \text{ mmHg}$ ). Par exemple, le glaucome, qui est un endommagement du nerf optique, est souvent lié à une hypertonie qui entraîne une compression du nerf optique.

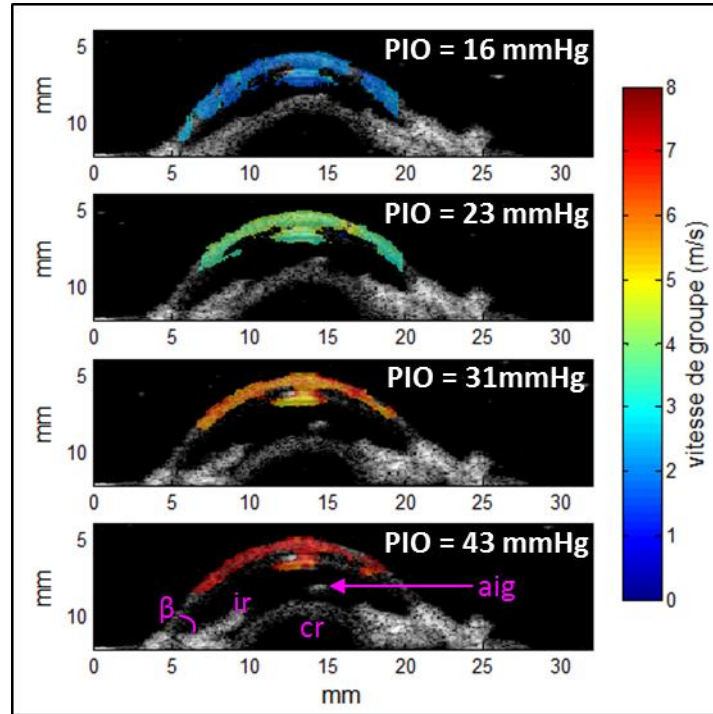
##### 4.4.1.1. Effet de la pression intraoculaire statique

Nous avons étudié la dépendance de la rigidité cornéenne en fonction de la PIO sur des cornées de porc *ex vivo*. Pour cela, nous utilisons le dispositif expérimental schématisé sur la Figure 4.13. Le globe oculaire est placé dans un support dédié et immergé dans l'eau. Deux aiguilles sont insérées dans la chambre antérieure. L'une d'elle est reliée à un réservoir de liquide (HBSS, Sigma Aldrich) qui permet d'appliquer une pression hydrostatique dépendamment de la hauteur du réservoir. Le réservoir est placé sur une platine motorisée pilotée par un ordinateur. L'autre aiguille est reliée à un manomètre digital (Bioseb AZ 8215, Vitrolles, France) qui mesure la PIO résultante et transmet les mesures à l'ordinateur. On obtient ainsi une boucle de régulation automatisée. La sonde ultrasonore est placée à quelques millimètres au-dessus de la cornée.

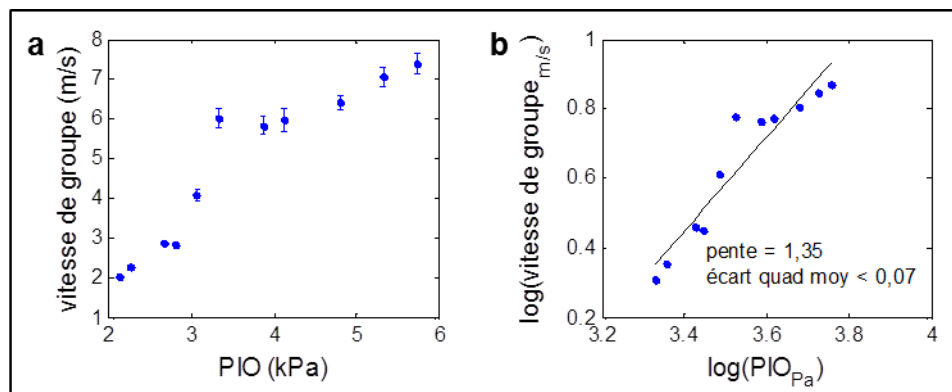


**Figure 4.13 – Montage expérimental de régulation de la pression intraoculaire dans des yeux porcins énucléés. Un manomètre mesure la pression intraoculaire et transmet les valeurs à l'ordinateur, qui ajuste la hauteur du réservoir grâce à une platine motorisée pour maintenir la pression à une valeur consigne.**

La Figure 4.14 montre un exemple d'œil porcin *ex vivo* pour lequel on a fait varier la PIO de  $16 \pm 0,2$  à  $43 \pm 0,2$  mmHg. Sur l'image B-mode, on observe que le volume de la chambre antérieure augmente avec la PIO. L'angle irido-cornéen (angle entre l'iris et la cornée) est d'ailleurs parfois utilisé en ophtalmologie comme indicateur de PIO. La carte de vitesse montre clairement que la rigidité de la cornée augmente au fur et à mesure qu'on augmente la PIO.



**Figure 4.14 – Cartes de vitesse de groupe (en m/s) d'une cornée porcine *ex vivo* pour différentes valeurs de pression intraoculaire. Sur l'image B-mode, on peut voir l'iris (ir), le cristallin (cr), l'angle irido-cornéen ( $\beta$ ) ainsi que l'aiguille permettant de faire varier la PIO (aig).**



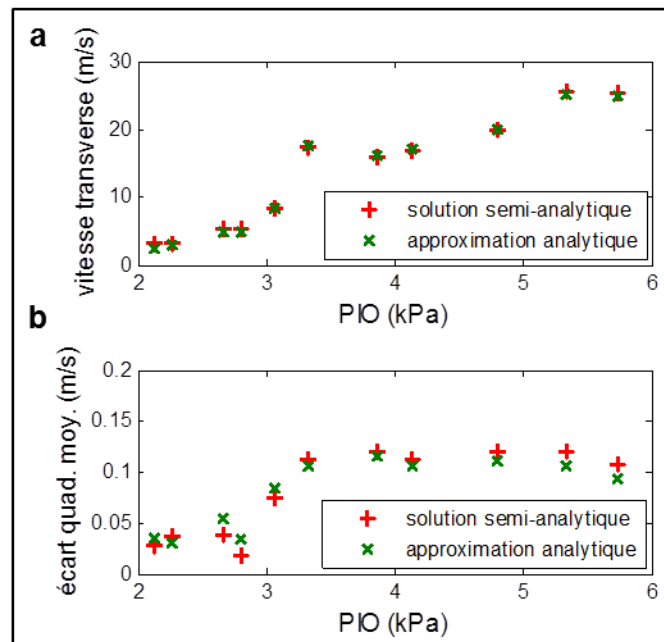
**Figure 4.15 – Variation de la vitesse de groupe (moyennée sur toute la cornée) en fonction de la pression intraoculaire tracée en échelle linéaire (a) et en échelle logarithmique (b). Les barres d'erreur correspondent à l'hétérogénéité spatiale de la cornée. La courbe logarithmique est ajustée par une droite de pente 1,35. L'écart quadratique moyen de l'ajustement est inférieur à 0,07.**

La Figure 4.15 montre la variation de la vitesse de groupe moyennée sur l'ensemble de la carte élastographique en fonction de la PIO. Cette variation est quasi-linéaire comme en atteste la



pente de la courbe logarithmique qui est proche de 1 (écart quadratique moyen de l'ajustement inférieur à 0,07).

Nous avons calculé les courbes de dispersion par *Shear Wave Spectroscopy* pour toutes les valeurs de PIO testées. Nous avons ensuite ajusté ces courbes de dispersion expérimentales par les modèles théoriques de la plaque immergée dans l'eau (solution semi-analytique et approximation analytique) pour obtenir la vitesse transverse intrinsèque. Les valeurs obtenues sont reportées sur la Figure 4.16-a. Nous avons indiqué les écarts quadratiques moyens des ajustements sur la Figure 4.16-b.

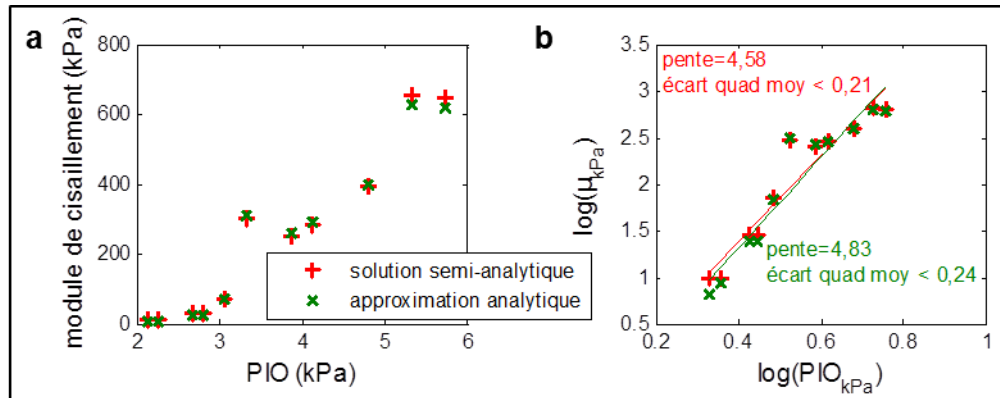


**Figure 4.16 – (a) Variation de la vitesse transverse intrinsèque en fonction de la PIO. La vitesse transverse est calculée à partir des modèles théoriques de la plaque dans l'eau (+ rouge = solution semi-analytique, x vert = approximation analytique). (b) Ecart quadratique moyen de l'ajustement.**

On peut convertir les vitesses transverses en module de cisaillement. On observe alors que le module de cisaillement varie de façon fortement non-linéaire avec la PIO (Figure 4.17).

Il serait intéressant pour les ophtalmologistes de bénéficier d'une technique de mesure non-invasive de la PIO. Les outils actuels, appelés tonomètres, consistent à exercer une force faible sur la cornée et à mesurer la réponse de la cornée. Il existe plusieurs types de tonomètres. La plupart fonctionne par aplanation : la cornée est légèrement aplanie au moyen d'un petit cône (méthode avec contact) ou d'un jet d'air pulsé (méthode sans contact). La réponse de la cornée est ensuite quantifiée par l'étendue de la surface aplanie pour une force donnée (ex. : tonomètre de Goldmann) ou par l'hystérésis entre deux aplanations successives (ex. : Ocular Response Analyzer, Reichert, USA [1]). La mesure obtenue par un tonomètre ne donne pas la PIO réelle, mais une estimation biaisée par divers facteurs (élasticité et épaisseur de la cornée) et qui est dépendante du type de tonomètre utilisé.

L'élastographie SSI pourrait être intéressante, car nous avons montré qu'elle permet de détecter des variations de PIO de l'ordre de 2 mmHg (soit 0,3 kPa). Cependant, la seule mesure du module élastique ne suffit pas à déterminer la PIO absolue, car chaque cornée possède sa propre loi de variation  $\mu = f(\text{PIO})$ .



**Figure 4.17 – Variation du module de cisaillement en fonction de la pression intraoculaire trace en échelle linéaire (a) et en échelle logarithmique (b). Le module de cisaillement est calculé en ajustant la courbe de dispersion par le modèle semi-analytique (+ rouge) ou par l'approximation analytique (x vert) de la plaque immergée dans l'eau. Les courbes logarithmiques sont ajustées par une droite.**

#### 4.4.1.2. Effet de la pulsatilité cardiaque

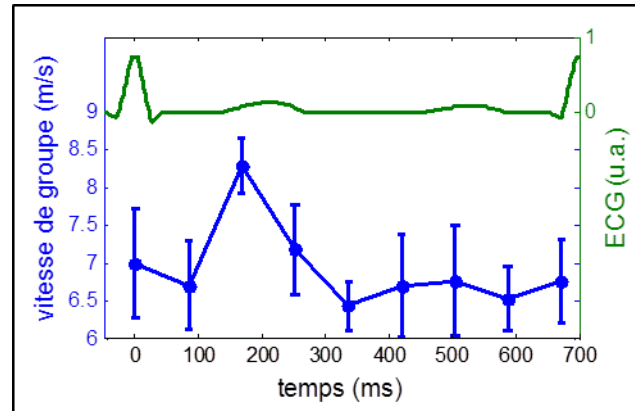
La sensibilité de l'élastographie SSI aux variations de PIO est telle qu'on peut observer des variations du module élastique cornéen au cours du cycle cardiaque lors des expériences *in vivo*. Nous avons mesuré ces variations sur un porc anesthésié.

Des électrodes autocollantes sont placées sur l'animal pour enregistrer son activité cardiaque. L'électrocardiogramme résultant est envoyé comme signal de déclenchement vers l'échographe. Le seuil de déclenchement est réglé de manière à ce que la séquence d'élastographie débute au moment de la systole ventriculaire (pic de l'électrocardiogramme). Au début de la séquence, un délai variable est appliqué de façon à réaliser l'acquisition élastographique à divers instants du cycle cardiaque. On reconstruit ainsi la courbe montrée sur la Figure 4.18. Une augmentation significative de la vitesse de groupe survient environ 200 ms après la systole. Cela est dû à une augmentation de PIO induite par un afflux sanguin lors de la systole, appelé débit sanguin pulsatile. Cette surpression est estimée à environ 2 à 3 mmHg [2].

La conséquence directe pour les expériences animales *in vivo* est la nécessité de synchroniser les acquisitions avec le cycle cardiaque pour assurer une bonne répétabilité des mesures. Pour toutes les expériences d'élastographie cornéenne *in vivo*, nous avons donc pris soin d'enregistrer l'électrocardiogramme de l'animal et de déclencher les acquisitions d'élastographie après la systole.

Le Tableau 4.1 montre la répétabilité des mesures effectuées *in vivo* sur la cornée d'un porc anesthésié. Pour cet exemple, nous avons effectué trois acquisitions synchronisées au même

instant du cycle cardiaque et nous avons noté la vitesse de groupe obtenue en deux points de la cornée. L'écart-type des différentes mesures est inférieur à 0,7% de la vitesse de groupe pour chacun de ces deux points.



**Figure 4.18 – Variation de la vitesse de groupe moyenne de la cornée au cours du cycle cardiaque sur un porc anesthésié. La vitesse de groupe (en bleu) et l'allure de l'électrocardiogramme (en vert) sont tracées sur la même base de temps. Les barres d'erreur correspondent à l'hétérogénéité spatiale de la cornée.**

vitesse de groupe (m/s)	n° acquisition			moyenne ± écart-type
	1	2	3	
point A	9,82	9,80	9,74	9,79 ± 0,05
point B	7,34	7,40	7,42	7,39 ± 0,05

**Tableau 4.1 – Répétabilité des mesures in vivo sur un porc anesthésié lorsque les acquisitions sont synchronisées avec l'électrocardiogramme. La vitesse de groupe en deux points de la cornée (A et B) est indiquée pour chaque acquisition, ainsi que la moyenne et l'écart-type sur toutes les acquisitions.**

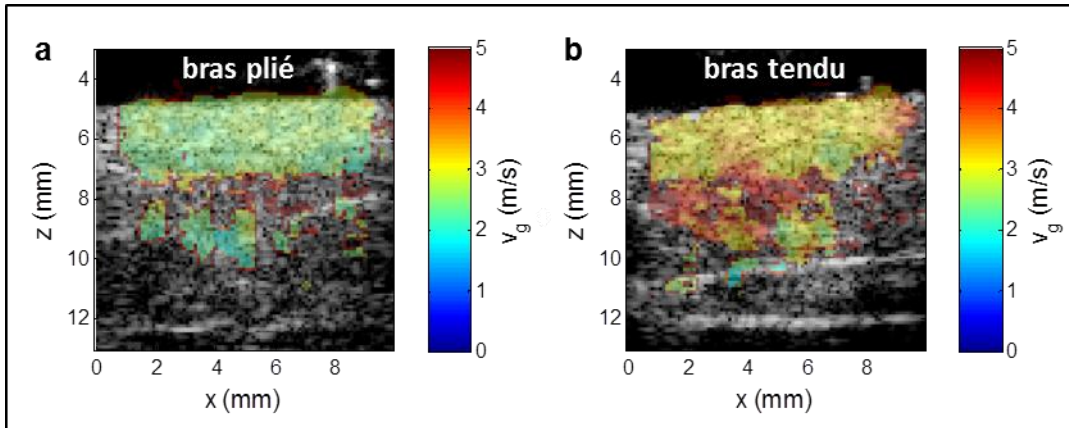
#### 4.4.2. Effet de la tension du derme

De la même façon, la tension de la peau influe sur les mesures de module élastique du derme. Cette tension peut varier fortement selon les différents sites corporels examinés ou la posture du patient.

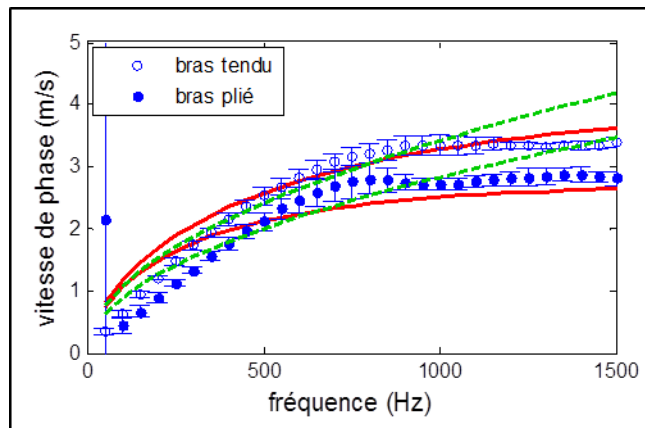
A titre d'exemple, nous avons effectué des acquisitions d'élastographie SSI sur la face ventrale de l'avant-bras d'un volontaire sain pour deux postures différentes : bras plié ou bras tendu. On observe une différence significative de vitesse de groupe (Figure 4.19). Le derme apparaît plus rigide lorsque le bras est tendu (vitesse de groupe médiane  $3,2 \pm 0,6$  m/s) que lorsque le bras est plié (vitesse de groupe médiane  $2,6 \pm 0,2$  m/s).

Pour quantifier la différence de module élastique entre les deux configurations, on calcule la courbe de dispersion dans chaque cas (Figure 4.20). On ajuste les courbes expérimentales par les modèles théoriques en tenant compte de l'épaisseur du derme propre à chaque posture. Ainsi, l'approximation analytique donne une vitesse transverse de 4,0 m/s pour le bras tendu (épaisseur =  $1,6 \pm 0,1$  mm, écart quadratique moyen inférieur à 0,05 m/s) et 2,3 m/s pour le

bras plié (épaisseur =  $1,9 \pm 0,1$  mm, écart quadratique moyen inférieur à 0,06 m/s). Cette différence se traduit par un facteur 3 entre les modules d'Young correspondant aux deux postures.



**Figure 4.19 – Carte de vitesse de groupe (en m/s) du derme de l'avant-bras d'un volontaire sain pour deux postures différentes: bras plié (a) et bras tendu (b).**



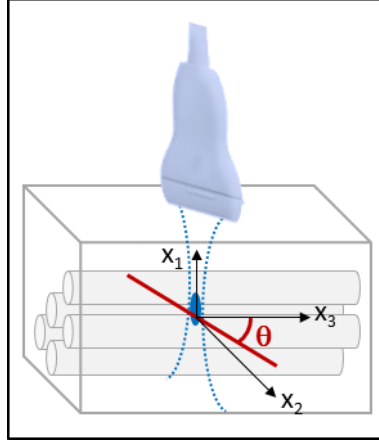
**Figure 4.20 – Courbes de dispersion du derme de l'avant-bras d'un volontaire sain pour deux postures différentes. Les courbes expérimentales (marqueurs bleus) sont ajustées par les modèles théoriques de la plaque immergée dans l'eau (ligne rouge = solution analytique, pointillés verts = approximation analytique).**

## 4.5. Imagerie 3D et anisotropie

Jusqu'à présent, nous avons fait l'hypothèse que les tissus étudiés étaient isotropes, c'est-à-dire que leurs propriétés viscoélastiques sont indépendantes de la direction selon laquelle elles sont évaluées. Or, certains tissus biologiques ont une microstructure particulière qui leur confère une anisotropie biomécanique. Certains muscles, par exemple, sont composés de fibres alignées suivant une direction particulière. La cornée et la peau sont également constituées de fibres (collagène pour la cornée, collagène et élastine pour la peau) ayant des directions d'alignement privilégiées. Nous allons voir dans cette section comment utiliser l'élastographie SSI pour évaluer l'anisotropie élastique de ces tissus.

#### 4.5.1. Propagation d'une onde de cisaillement dans un milieu transverse isotrope

Nous allons développer le calcul de la vitesse de propagation d'une onde dans un milieu infini anisotrope [3]. Pour simplifier le calcul, nous nous restreignons au cas d'un milieu transverse isotrope, c'est-à-dire que le milieu est invariant par rotation. Ce modèle convient pour décrire des milieux constitués de fibres alignées suivant une même direction, comme illustré sur la Figure 4.21.



**Figure 4.21 – Système d'axes et notations utilisées pour décrire le solide transverse isotrope. L'axe de symétrie est choisi parallèle à la direction  $x_3$ . La force de radiation ultrasonore génère une onde de cisaillement polarisée suivant  $x_1$  et se propageant dans le plan  $(x_2, x_3)$ . La direction de propagation de l'onde forme un angle  $\theta$  avec la direction d'alignement des fibres  $x_3$ .**

Dans le cas général, la propagation d'une onde élastique dans un solide est régie par les équations écrites au chapitre 1 :

$$\begin{cases} \rho \frac{\partial^2 \vec{u}}{\partial t^2} = \vec{\text{div}}(\sigma) + \vec{F} \\ \sigma = \bar{\mathbb{C}} \varepsilon(\vec{u}) \quad \text{avec} \quad \varepsilon_{ij} = \frac{1}{2} \left( \frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i} \right) \end{cases}$$

#### Équation 4.2

où  $\rho$  est la densité du milieu,  $\vec{u}$  est le champ de déplacements,  $\vec{F}$  est la force volumétrique,  $\sigma$  et  $\varepsilon$  sont respectivement les tenseurs des déformations et des contraintes,  $\bar{\mathbb{C}}$  est le tenseur des constantes élastiques du milieu.

Le tenseur des constantes élastiques d'un solide transverse isotrope s'écrit sous la forme [4] :

$$\bar{\mathbf{C}} = \begin{bmatrix} c_{11} & c_{12} & c_{13} & & & \\ c_{12} & c_{11} & c_{13} & & & \\ c_{13} & c_{13} & c_{33} & & & \\ & & & c_{44} & 0 & 0 \\ & & & 0 & c_{44} & 0 \\ & & & 0 & 0 & c_{66} \end{bmatrix} \quad \text{avec} \quad c_{66} = \frac{c_{11} - c_{12}}{2}$$

**Équation 4.3**

On considère une onde plane  $\vec{u} = \vec{u}^0 F\left(t - \frac{\vec{n} \cdot \vec{x}}{v}\right)$  avec  $\vec{u}^0$  indiquant la direction de polarisation,  $\vec{n}$  un vecteur unitaire indiquant la direction de propagation et  $v$  la vitesse de propagation. En injectant cette expression dans l'Équation 4.3, on obtient :

$$\rho v^2 u_i^0 = c_{ijkl} n_k n_l u_l^0 = \Gamma_{il} u_l^0$$

**Équation 4.4**

$\Gamma_{il} = c_{ijkl} n_k n_l$  est appelé tenseur de Christoffel. On peut ainsi voir que les vecteurs propres du tenseur de Christoffel donnent les polarisations, et que les valeurs propres associées donnent les vitesses de propagation correspondantes. Pour caractériser les ondes se propageant dans le milieu, il suffit donc de diagonaliser le tenseur de Christoffel.

Avec les notations de la Figure 4.21, pour une direction de propagation à un angle  $\theta$ , on a  $n_1 = 0$ ,  $n_2 = \sin(\theta)$  et  $n_3 = \cos(\theta)$ , d'où

$$\Gamma = \begin{pmatrix} c_{66} \sin^2 \theta + c_{44} \cos^2 \theta & 0 & 0 \\ 0 & c_{11} \sin^2 \theta + c_{44} \cos^2 \theta & (c_{13} + c_{44}) \sin \theta \cos \theta \\ 0 & (c_{13} + c_{44}) \sin \theta \cos \theta & c_{44} \sin^2 \theta + c_{33} \cos^2 \theta \end{pmatrix}$$

**Équation 4.5**

Dans le cadre de l'élastographie SSI, on cherche une onde polarisée suivant  $x_1$ , donc on cherche la valeur propre associée au vecteur propre  $(u_1^0, 0, 0)$  :

$$(\Gamma - \rho v^2 I) \begin{pmatrix} u_1^0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} = 0 \Leftrightarrow c_{66} \sin^2 \theta + c_{44} \cos^2 \theta - \rho v^2 = 0$$

**Équation 4.6**

Ainsi, la vitesse d'une onde transverse polarisée suivant  $x_1$  se propageant dans le plan  $(x_2, x_3)$  suivant la direction  $\theta$  est :

$$v = c_T(\theta) = \sqrt{\frac{c_{66}\sin^2\theta + c_{44}\cos^2\theta}{\rho}}$$

**Équation 4.7**

Lorsque la direction de propagation est parallèle aux fibres ( $\theta = 0$ ), la vitesse vaut  $\sqrt{c_{44}/\rho}$ , et lorsqu'elle est perpendiculaire aux fibres ( $\theta = \pi/2$ ), la vitesse vaut  $\sqrt{c_{66}/\rho}$ .

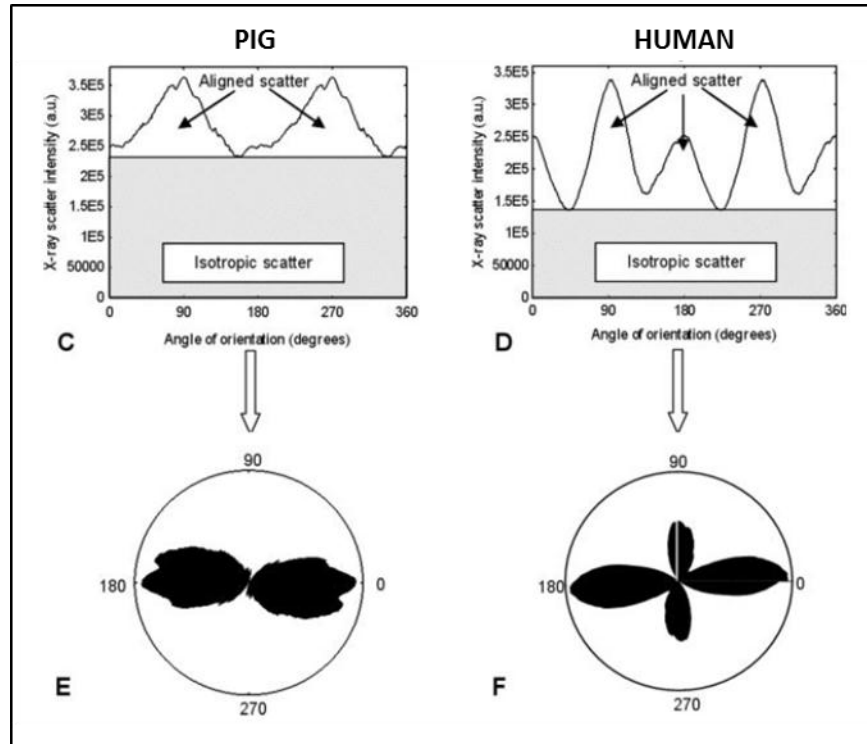
En utilisant l'élastographie SSI, on peut faire varier la direction de propagation de l'onde en tournant la sonde ultrasonore. Des études précédentes ont ainsi permis de mettre en évidence l'anisotropie élastique du biceps [5] et du myocarde [6][7] en utilisant l'élastographie SSI. Dans ces deux cas, il a été montré que la vitesse de l'onde de cisaillement est maximale lorsque la propagation se fait parallèlement aux fibres et minimale perpendiculairement aux fibres ( $c_{44} > c_{66}$ ).

### **4.5.2. Anisotropie de la cornée**

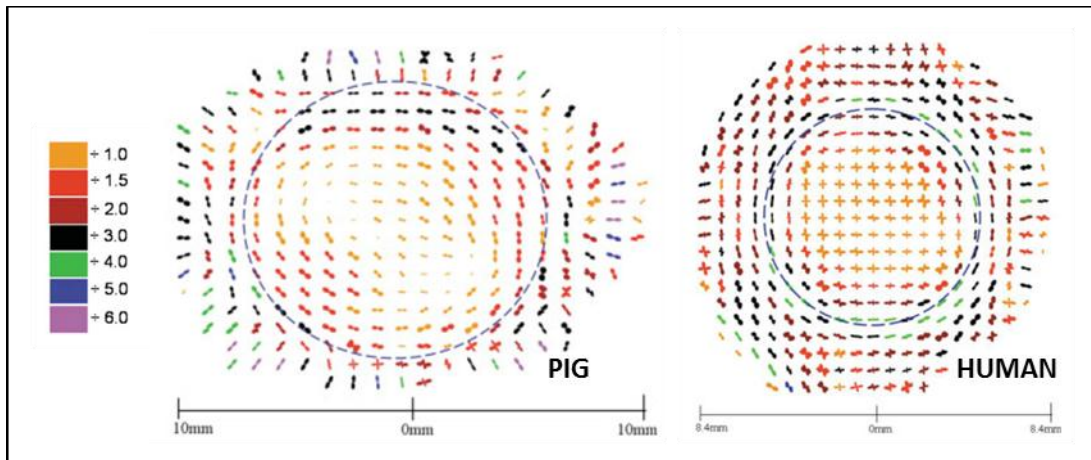
#### **4.5.2.1. Organisation du collagène cornéen**

L'organisation des lamelles de collagène cornéen est bien définie et diffère selon les espèces. L'alignement des lamelles a été étudié par diffraction RX sur des cornées *ex vivo*. En particulier, l'équipe de K. Meek a réalisé une étude comparative entre différents mammifères [8]. Les cornées sont découpées puis balayées par un faisceau RX. En chaque point, une figure de diffraction en transmission est obtenue par interférences entre les molécules de collagène. Lorsque le collagène a des directions d'alignement privilégiées, la figure de diffraction présente des maxima d'intensité à 90° de ces directions. De plus, après soustraction de la ligne de base (composante isotrope), l'amplitude du signal est proportionnelle à la quantité de fibres alignées. La Figure 4.22 montre un exemple d'interprétation de la figure de diffraction en un point d'une cornée porcine et d'une cornée humaine.

Des cartographies d'orientation sont reconstruites en traçant les diagrammes polaires d'orientation des fibres, comme le montre la Figure 4.23. On remarque que chez l'homme, les fibres de collagène sont majoritairement orientées selon les méridiens horizontal et vertical, formant ainsi un maillage orthogonal. Chez le porc, les fibres sont majoritairement orientées tangentiellement à la sclère, on parle d'arrangement « circonférentiel ».



**Figure 4.22 – Détermination de l'orientation locale des lamelles de collagène par diffraction RX sur des cornées porcine (C et D) et humaine (C et D). (C) et (D) Intensité de la figure de diffraction en fonction de l'angle. On obtient des maxima d'intensité à 90° des directions principales du réseau de collagène. (E) et (F) Diagrammes polaires montrant l'alignement des fibrilles. Pour chaque angle, la distance radiale indique la proportion de fibrilles alignées suivant cet angle. Source : [8]**



**Figure 4.23 – Cartographie de l'alignement des fibrilles de collagène par diffraction RX sur des cornées porcine (gauche) et humaine (droite) ex vivo. Les diagrammes polaires sont espacés de 1 mm. Les diagrammes polaires sont normalisés par le facteur indiqué par le code couleur. Le trait pointillé indique la position approximative du limbe. Chez le porc, l'arrangement des fibrilles est principalement circonférentiel (alignement tangent au limbe) alors que chez l'homme, les fibrilles sont alignés suivant les méridiens horizontal et vertical. Source : [8]**

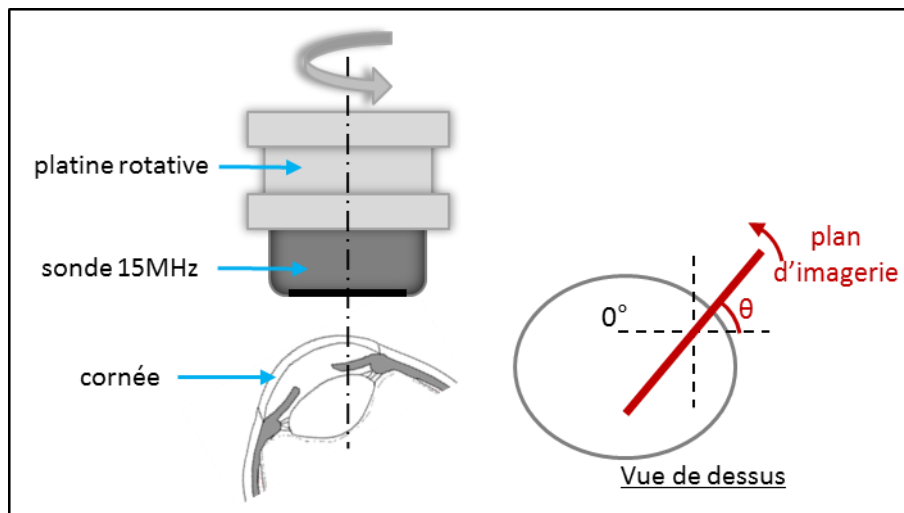


#### 4.5.2.2. Etude expérimentale de l'anisotropie élastique des cornées porcines

Nous avons étudié l'anisotropie élastique de cornées porcines par élastographie SSI en imageant la propagation d'une onde de cisaillement selon différentes directions sur des cornées porcines *ex vivo*.

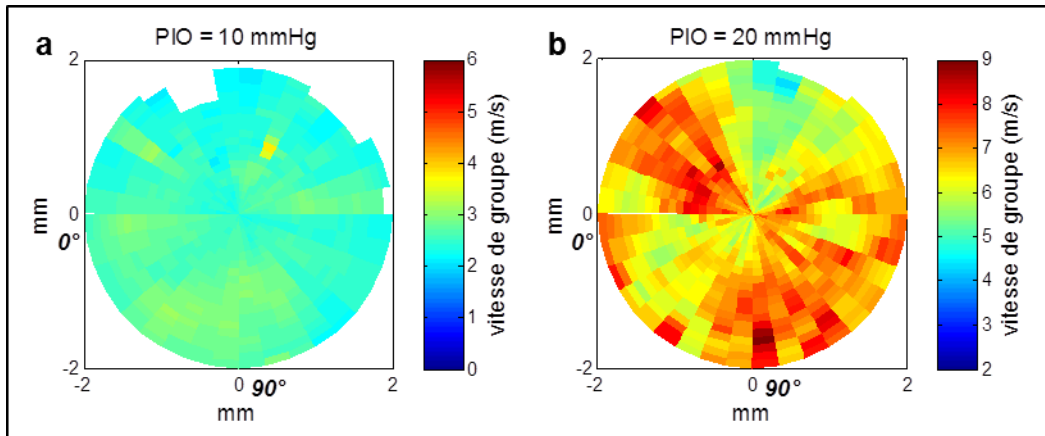
La sonde ultrasonore est montée sur une platine rotative motorisée, comme schématisé sur la Figure 4.24, afin de pouvoir imager la propagation de l'onde de cisaillement selon différentes directions de propagation dans le plan de la cornée. Le centre de rotation du plan d'imagerie définit le point autour duquel l'anisotropie est étudiée. Le globe oculaire est placé dans un support dédié et immergé dans l'eau. Grâce à ce dispositif, on peut acquérir des cartes élastographiques dans différents plans d'imagerie (que l'on identifie par l'angle de rotation  $\theta$  avec  $\theta$  variant de  $0^\circ$  à  $180^\circ$  par pas de  $10^\circ$ ).

L'ensemble des plans d'imagerie constitue une carte en trois dimensions de la cornée. Dans chaque plan d'imagerie, nous calculons un profil de vitesse en moyennant la vitesse de groupe sur toute l'épaisseur de la cornée. Nous juxtaposons ensuite tous les profils dans un repère cylindrique pour construire une carte élastographique de la surface de la cornée.

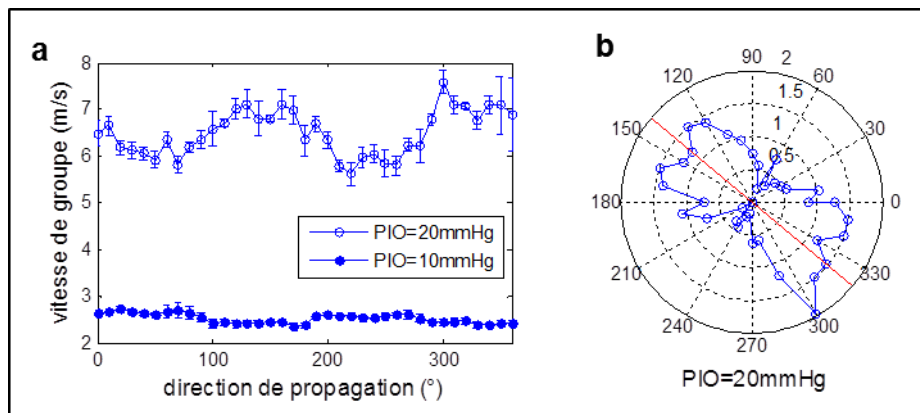


**Figure 4.24 – Schéma du montage expérimental pour l'évaluation de l'anisotropie élastique des cornées porcines *ex vivo*. Le plan d'imagerie est pivoté au-dessus de la surface de la cornée pour mesurer la vitesse de propagation de l'onde de cisaillement selon différentes directions.**

La Figure 4.25 présente un exemple de résultat obtenu sur une cornée porcine *ex vivo*. Pour cet exemple, nous avons testé deux valeurs de pression intraoculaire différentes. Lorsque la PIO est suffisamment élevée, on observe des inhomogénéités de vitesse : la vitesse de propagation de l'onde de cisaillement varie selon la direction de propagation. L'élastographie SSI révèle donc un comportement anisotrope de la cornée à partir d'une certaine valeur de PIO. Intuitivement, on peut penser que les fibres de collagène ne peuvent induire une anisotropie élastique que si elles sont suffisamment mises sous tension.



**Figure 4.25 – Carte de vitesse de groupe (en m/s) de la surface d’une cornée porcine ex vivo pour différentes valeurs de pression intraoculaire (PIO). Chaque secteur de l’image correspond à une orientation de la sonde, c’est-à-dire à une direction de propagation de l’onde de cisaillement (les directions 0° et 90° sont indiquées en gras).**



**Figure 4.26 – (a) Variation de la vitesse de groupe en fonction de la direction de propagation pour différentes valeurs de pression intraoculaire. Pour chaque angle, la vitesse de groupe est moyennée sur l’épaisseur de la cornée et sur un rayon de 0,5 mm autour du centre du plan d’imagerie. Les barres d’erreur correspondent à l’hétérogénéité spatiale de la carte élastographique. (b) Amplitude de variation de la vitesse de groupe en fonction de la direction de propagation pour une pression intraoculaire de 20 mmHg. La représentation polaire permet de mettre en évidence la direction principale d’anisotropie élastique (ligne rouge).**

A partir des cartes élastographiques, on extrait une vitesse de propagation moyenne pour chaque angle entre 0° et 360°. La moyenne se fait sur un disque de rayon de 0,5 mm autour du centre de la carte. Le résultat est montré sur la Figure 4.26-a. On vérifie ainsi que la vitesse ne varie pas significativement en fonction de l’angle pour une PIO faible. En revanche, pour une PIO suffisamment élevée, il existe des directions de propagation selon lesquelles la vitesse est maximale. Pour mettre en évidence ces directions, on utilise une représentation polaire de l’amplitude des variations après soustraction de la vitesse minimale (Figure 4.26-b). On définit

alors une direction prédominante en calculant l'angle pour lequel la somme des projections de tous les points du diagramme polaire est maximale :

$$\theta_{\text{principal}} = \max_{\theta} \left( \sum_i |v_g(\theta_i) - \min(v_g)| \cos(\theta_i - \theta) \right)$$

**Équation 4.8**

Dans l'exemple de la Figure 4.26, la direction principale du diagramme est évaluée à l'angle  $140^\circ \pm 10^\circ$ . Il est donc possible de quantifier une anisotropie élastique de la cornée à partir d'une acquisition 3D par simple rotation de la sonde d'imagerie, les contrastes d'élasticité étant suffisamment importants pour remonter à une direction d'anisotropie

Nous avons entrepris d'étudier l'anisotropie en périphérie des cornées porcines, où les fibres sont orientées tangentiellement à la sclère. Pour cela, nous avons réalisé des acquisitions tridimensionnelles en différents points de la cornée, à environ 1 mm de la sclère. La Figure 4.27 montre l'ensemble des résultats obtenus sur un œil porcin énucléé. Dans cet exemple, la PIO est maintenue constante à 20 mmHg. Les résultats mettent en évidence une anisotropie élastique locale, avec des directions principales différentes selon les zones de la cornée. Pour les points P1, P3 et P4, la direction principale d'anisotropie élastique est proche de la direction tangente à la sclère. Chacune de ces deux directions est déterminée avec une incertitude de  $10^\circ$ .

Pour chacun de ces points, nous avons calculé un facteur d'anisotropie défini par :

$$FA = \sqrt{2 \frac{(v_{\max} - v_{\text{moy}})^2 + (v_{\min} - v_{\text{moy}})^2}{v_{\max}^2 + v_{\min}^2}}$$

**Équation 4.9**

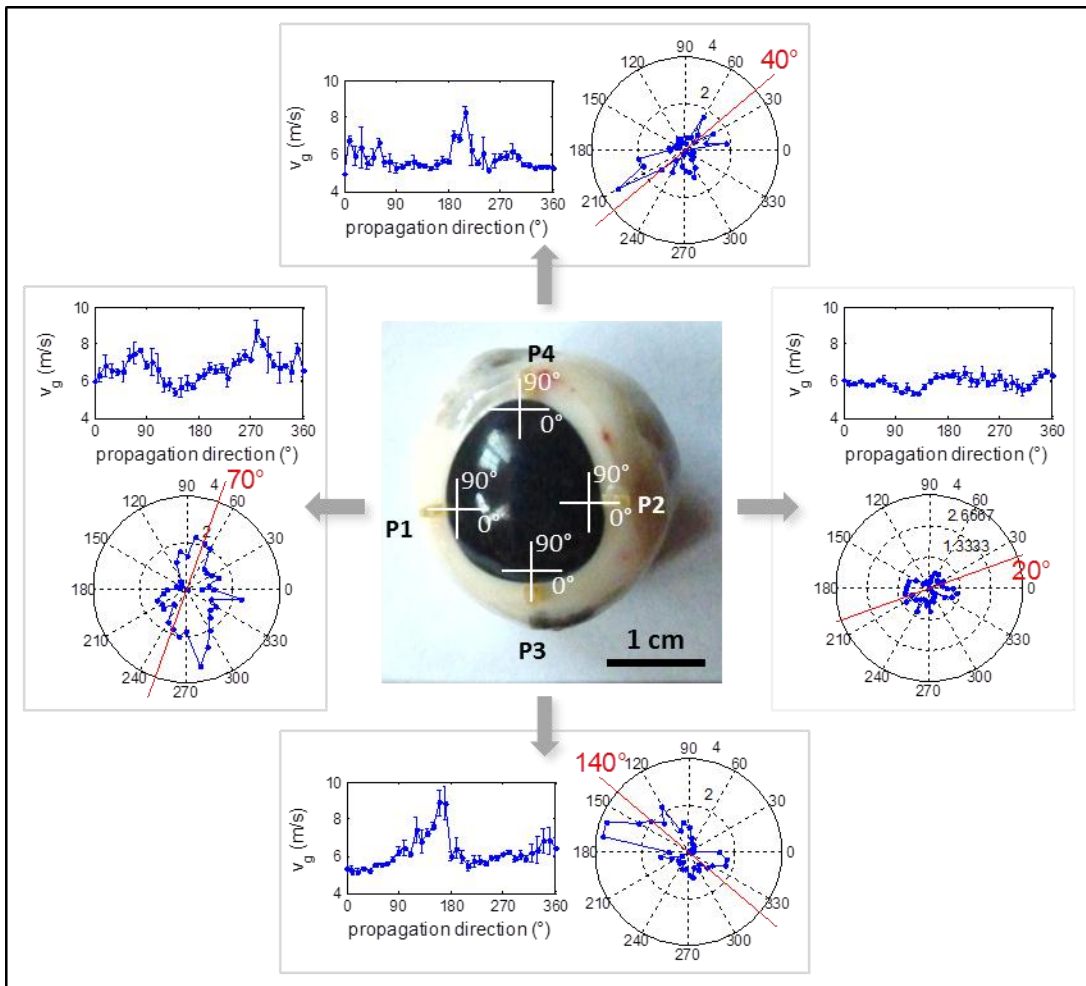
où  $v_{\max}$ ,  $v_{\min}$  et  $v_{\text{moy}}$  sont respectivement les valeurs maximale, minimale et moyenne de la vitesse de groupe en fonction de la direction de propagation. Le facteur d'anisotropie varie ainsi entre 0 et 1 et est d'autant plus élevé que l'amplitude des variations de vitesse est grande. On remarque que le point P2 présente un facteur d'anisotropie plus faible que les trois autres points examinés (Tableau 4.2). Cela peut traduire un faible degré d'organisation des fibres de collagène en ce point et expliquer qu'on ne retrouve pas une direction d'anisotropie élastique parallèle à la sclère à cet endroit particulier.

	<b>P1</b>	<b>P2</b>	<b>P3</b>	<b>P4</b>
<b>FA</b>	$0,332 \pm 0,006$	$0,142 \pm 0,003$	$0,399 \pm 0,010$	$0,383 \pm 0,008$

**Tableau 4.2 – Facteur d'anisotropie pour quatre points situés en périphérie d'une cornée porcine.**

Nous avons répété l'expérience sur 5 cornées porcines correspondant à un total de  $N = 41$  points placés à moins de 1,5 mm de la sclère. Pour chacun de ces points, nous avons comparé la

direction principale d'anisotropie élastique à la direction tangente à la sclère (déterminée sur les images B-mode). Nous obtenons un écart inférieur à  $40^\circ$  pour 70% des points étudiés.



**Figure 4.27 – Anisotropie élastique observée ex vivo en quatre points (P1, P2, P3 et P4) placés en périphérie d'une cornée porcine ( $P_{IO} = 20$  mmHg). Pour chaque point, la variation de la vitesse de groupe est tracée en fonction de la direction de propagation (prise par rapport aux repères indiqués sur la photographie centrale). Les barres d'erreur correspondent à l'hétérogénéité spatiale de la cornée sur un disque de 0,5 mm de rayon autour du point étudié. La direction principale est indiquée en rouge sur les diagrammes polaires.**

Il semble donc que dans la majorité des cas, l'anisotropie élastique soit corrélée avec la direction de la tangente au limbe. Cependant, il reste des divergences pour un nombre non négligeable de cas. Théoriquement, l'anisotropie élastique devrait être corrélée à l'orientation préférentielle des fibres de collagène cornéen. Deux causes de divergences sont envisageables : soit l'anisotropie mesurée est biaisée pour certaines configurations, soit l'orientation moyenne des fibres de collagène sur la profondeur de la cornée est plus complexe et n'est pas toujours majoritairement parallèle au limbe. Pour approfondir notre étude, nous avons cherché à déterminer l'orientation des lamelles de collagène par une modalité d'imagerie de résolution spatiale suffisante. Nous avons ainsi débuté une collaboration avec le Laboratoire d'Optique et

Biosciences (unité mixte Inserm U696 / CNRS UMR7645 / Ecole Polytechnique, Palaiseau, France), qui a développé une plate-forme d'imagerie multi-photon permettant de détecter les signaux de seconde harmonique générés par les molécules de collagène fibrillaire. En particulier, ce laboratoire a mis au point la méthode de microscopie SHG (*Second Harmonic Generation*) résolue en polarisation qui permet de remplacer la détection en transmission par une détection en réflexion et rend ainsi la technique applicable *in vivo*. Cette technique a été appliquée à l'imagerie de l'organisation du collagène cornéen [9]. Les images obtenues permettent de déterminer localement l'orientation préférentielle des lamelles de collagène. Nous avons commencé des expériences conjointes d'élastographie et de microscopie SHG sur des cornées porcines pour comparer les directions d'anisotropie élastique avec les résultats des images SHG. Cette étude est encore en cours.

### 4.5.3. Anisotropie de la peau

#### 4.5.3.1. Lignes de Langer

La peau présente également une anisotropie structurale. Si les fibres d'élastine forment un réseau tridimensionnel désordonné, les fibres de collagène sont orientées selon des directions privilégiées qui varient selon les sites corporels. Ces directions d'alignement sont appelées « lignes de Langer », du nom de K. Langer qui fut le premier à les étudier en 1861. Il établit une cartographie de ces lignes en appliquant des poinçons circulaires sur la peau de cadavres et en observant la forme ovale prise par la peau poinçonnée [9] (Figure 4.28). Les lignes de Langer sont bien connues des chirurgiens. Lors des opérations, il est en effet recommandé d'effectuer les incisions parallèlement aux lignes de Langer de manière à minimiser la rétraction de la peau et ainsi obtenir des cicatrices fines.

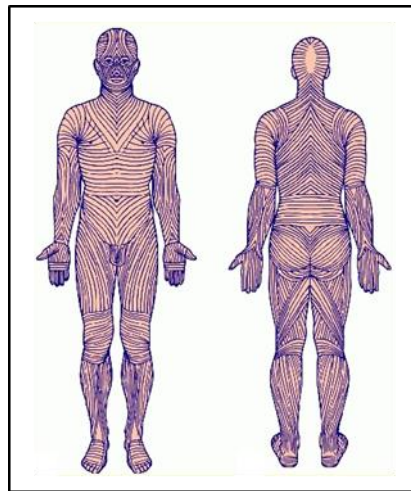
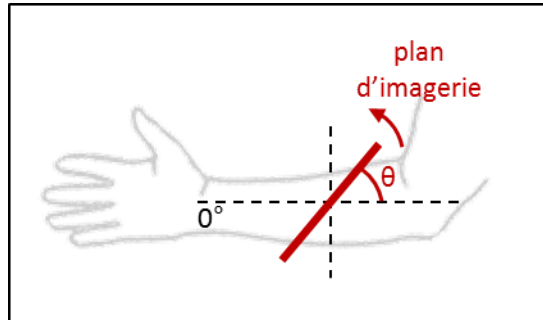


Figure 4.28 – Schéma des lignes de Langer du corps humain.

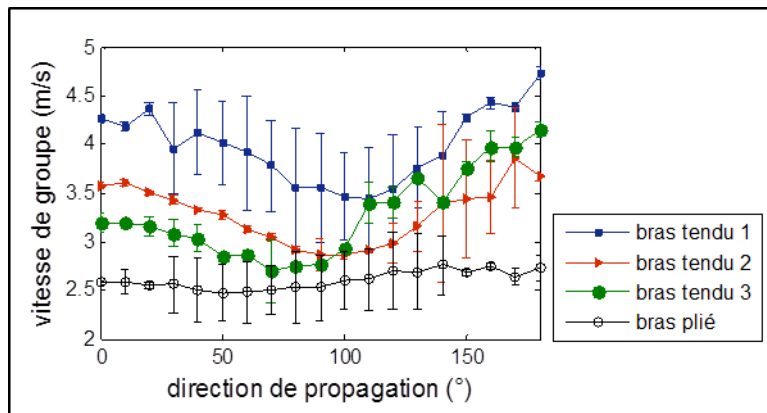
#### 4.5.3.2. Anisotropie élastique du derme

Nous avons cherché à observer l'anisotropie élastique du derme sur la face ventrale de l'avant-bras. Sur cette zone, les lignes de Langer sont parallèles à l'axe du bras.

Nous avons réalisé des acquisitions d'élastographie SSI dans différents plans d'imagerie en montant la sonde ultrasonore sur une platine rotative motorisée. L'axe du bras est choisi comme étant l'axe à  $0^\circ$  (Figure 4.29). Le bras est maintenu dans la même posture durant toute la durée de l'acquisition en 3D.



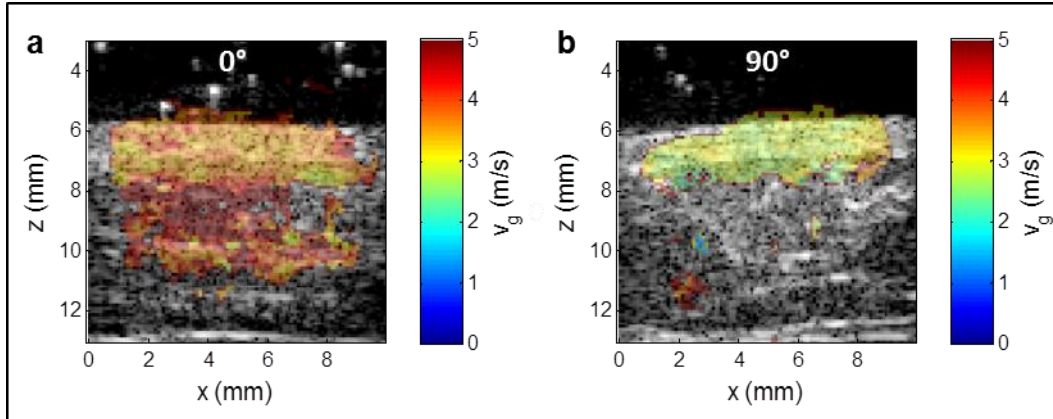
**Figure 4.29 – Schéma de l'acquisition d'élastographie en trois dimensions pour l'évaluation de l'anisotropie élastique du derme sur la face ventrale de l'avant-bras.**



**Figure 4.30 – Variation de la vitesse de groupe en fonction de la direction de propagation pour le bras plié ou tendu.**

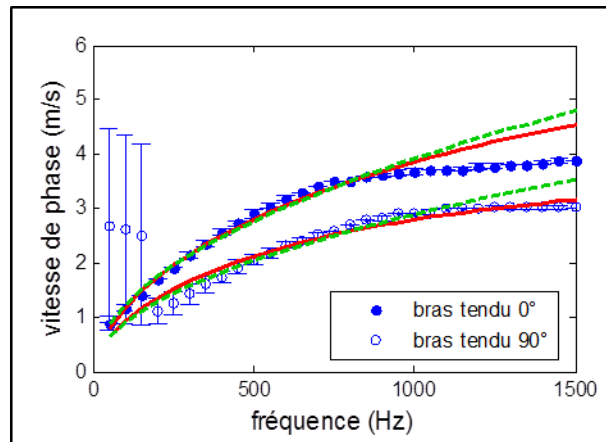
Les résultats obtenus sur la face ventrale de l'avant-bras d'un volontaire sain sont regroupés sur la Figure 4.30. Deux postures ont été testées : bras plié et bras tendu. Pour le bras plié, l'anisotropie est relativement faible. Pour le bras tendu, nous avons réalisé trois acquisitions en trois points différents de l'avant-bras. Pour chacune des trois acquisitions, on observe une variation significative de la vitesse en fonction de la direction de propagation, avec un maximum de vitesse de groupe à environ  $0^\circ$  ou  $180^\circ$ , ce qui correspond à la direction d'alignement des fibres composant le derme.

La Figure 4.31 montre les cartes de vitesse de groupe de l'exemple « bras tendu 2 » dans un plan d'imagerie parallèle (Figure 4.31-a) ou perpendiculaire (Figure 4.31-b) aux lignes de Langer.



**Figure 4.31 – Cartes de vitesse de groupe du derme de l'avant-bras pour deux orientations différentes du plan d'imagerie ( $0^\circ$  = parallèle à l'axe du bras,  $90^\circ$  = perpendiculaire à l'axe du bras).**

On peut tracer les courbes de dispersion correspondant à ces deux exemples (Figure 4.32). L'ajustement par la solution semi-analytique donne une vitesse transverse de 7,70 m/s parallèlement aux lignes de Langer et 4,50 m/s perpendiculairement aux lignes de Langer (écart quadratique moyen inférieur à 0,05 m/s dans les deux cas).



**Figure 4.32 – Courbes de dispersion pour des directions de propagation à  $0^\circ$  et  $90^\circ$  des lignes de Langer de l'avant-bras. Les courbes expérimentales (marqueurs bleus) sont ajustées par les modèles théoriques de la plaque immergée dans l'eau (ligne rouge = solution semi-analytique, pointillés verts = approximation analytique).**

## 4.6. Conclusion du chapitre

Nous avons présenté dans ce chapitre les premiers résultats de caractérisation *in vivo* des propriétés élastiques des tissus d'épaisseur millimétrique. Nous avons montré que la force de radiation ultrasonore permet de générer des déplacements axiaux d'amplitude micrométrique dans la cornée et dans le derme. On peut ainsi accéder aux modules élastiques du derme et de la cornée de manière non invasive. Toutefois, si les puissances ultrasonores émises respectent les recommandations de la FDA pour la peau, elles dépassent pour l'instant les limites définies

pour les applications ophtalmologiques. Des études doivent être menées pour réduire les puissances émises tout en conservant un rapport signal sur bruit suffisant pour détecter la propagation d'onde dans la cornée. Pour cela, nous avons mis en avant plusieurs pistes : cumuler des tirs successifs à différents endroits, ou encore fabriquer une nouvelle sonde haute fréquence sans focalisation en élévation pour diminuer la pression maximale dans le plan d'imagerie tout en profitant d'un plus large volume de poussée.

Nous avons pu confronter les modèles théoriques de propagation guidée de l'onde de cisaillement (développés au chapitre 3) aux conditions expérimentales réelles, à la fois *ex vivo* et *in vivo*. Ces modèles, qui assimilent les tissus à des plaques minces immergées dans l'eau, sont simplistes mais suffisent pour ajuster les courbes de dispersion expérimentales avec un faible écart quadratique moyen. Nous avons donc validé la méthode de Shear Wave Spectroscopy pour quantifier le module d'Young du derme et de la cornée.

Les résultats des mesures élastographiques dépendent de l'état de contrainte dans lequel se trouve le tissu. Ce paramètre joue un rôle majeur dans le cas de la peau et de la cornée, car ces deux organes sont naturellement précontraints dans les conditions *in vivo*. Nous avons ainsi mis en évidence les importantes variations de rigidité tissulaire induites par les modifications de précontrainte. Dans le cas du derme, nous avons pris l'exemple de l'avant-bras dont le module d'Young change d'ordre de grandeur selon que le bras soit plié (plusieurs dizaines de kPa) ou tendu (une centaine de kPa). Dans le cas de la cornée, nous avons effectué des expériences d'inflation sur des globes oculaires *ex vivo* pour montrer la variation de rigidité cornéenne en fonction de la pression intraoculaire (d'une dizaine à une centaine de kPa sur les gammes de pression physiologiques).

Grâce à la rapidité des séquences d'acquisition (quelques dizaines de millisecondes pour obtenir une carte de vitesse), nous avons également pu étudier les variations dynamiques de rigidité du tissu. Nous avons ainsi montré par des expériences *in vivo* sur animal anesthésié que l'élastographie SSI de la cornée est sensible à la pulsativité cardiaque. Cette sensibilité à de faibles variations de pression pourrait servir à la mesure de pression intraoculaire par élastographie. Des études ultérieures devront être menées pour relier la rigidité cornéenne à la pression intraoculaire en tenant compte des propriétés élastiques individuelles de chaque cornée.

Nous avons également implémenté des acquisitions élastographiques en trois dimensions en effectuant un balayage circulaire du plan d'imagerie. Cela nous a permis de mettre en évidence le comportement élastique anisotrope de la cornée et du derme. Ces deux tissus sont composés de fibres (collagène et/ou élastine) qui ont une orientation locale spécifique. Dans le derme, nous avons pu observer une anisotropie de la vitesse de cisaillement qui est cohérente avec l'orientation attendue des fibres, avec une vitesse maximale lorsque l'onde de cisaillement se propage parallèlement aux fibres. Dans la cornée, la corrélation entre anisotropie élastique et



organisation du collagène reste à démontrer. Une étude combinant imagerie élastographique et microscopie multi-photon est en cours pour confirmer les résultats.

Dans les chapitres suivants, nous allons développer des applications potentielles de l'élastographie SSI en ophtalmologie et en dermatologie.

## 4.7. Références

- [1] D. A. Luce, "Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer," *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, vol. 31, no. 1, pp. 156–162, 2005.
- [2] T. H. Williamson and A. Harris, "Ocular blood flow measurement.," *The British Journal of Ophthalmology*, vol. 78, no. 12, pp. 939–945, Dec. 1994.
- [3] D. Royer, J.-L. Gennisson, T. Deffieux, and M. Tanter, "On the elasticity of transverse isotropic soft tissues (L).," *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 129, no. 5, pp. 2757–60, May 2011.
- [4] D. Royer and E. Dieulesaint, *Elastic Waves in Solids I: Free and Guided Propagation*. 2000.
- [5] T. Deffieux, "Palpation par force de radiation ultrasonore et échographie ultrarapide : Applications à la caractérisation tissulaire in vivo.," Université Paris VII Denis Diderot, 2008.
- [6] M. Couade, M. Pernot, E. Messas, A. Bel, M. Ba, A. Hagege, M. Fink, and M. Tanter, "In vivo quantitative mapping of myocardial stiffening and transmural anisotropy during the cardiac cycle.," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 30, no. 2, pp. 295–305, Feb. 2011.
- [7] W. Lee, M. Pernot, M. Couade, E. Messas, P. Bruneval, A. Bel, A. A. Hagège, M. Fink, and M. Tanter, "Mapping Myocardial Fiber Orientation Using Echocardiography-Based Shear Wave Imaging," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 31, no. 3, pp. 554–562, 2012.
- [8] S. Hayes, C. Boote, J. Lewis, J. Sheppard, M. Abahussin, A. J. Quantock, C. Purslow, M. Votruba, and K. M. Meek, "Comparative study of fibrillar collagen arrangement in the corneas of primates and other mammals.," *The Anatomical Record*, vol. 290, pp. 1542–1550, Dec. 2007.
- [9] K. Langer, "On the anatomy and physiology of the skin: I. The cleavability of the cutis," *British Journal of Plastic Surgery*, vol. 31, no. 1, pp. 3–8, 1978.

# Chapitre 5 – Application au suivi du cross-linking cornéen : étude pilote

---

## Sommaire

5.1.	Introduction.....	94
5.1.1.	Qu'est-ce que l'ectasie cornéenne (ou kératocône) ?.....	94
5.1.2.	Traitements proposés .....	94
5.2.	Suivi du traitement par élastographie sur des cornées porcines .....	95
5.2.1.	Protocole de CXL par UV/riboflavine .....	95
5.2.2.	Etude ex vivo .....	96
5.2.2.1.	Matériels et méthodes .....	96
5.2.2.2.	Résultats .....	97
5.2.3.	Etude in vivo.....	98
5.2.3.1.	Matériels et méthodes .....	99
5.2.3.2.	Résultats .....	100
5.3.	Conclusion du chapitre.....	102
5.4.	Références.....	104

## 5.1. Introduction

Dans le chapitre précédent, nous avons montré qu'il est possible de cartographier *in vivo* l'élasticité de la cornée. Nous allons présenter dans ce chapitre une application potentielle en ophtalmologie : le suivi d'un traitement appelé « *cross-linking* » de collagène cornéen (en anglais « *corneal collagen cross-linking* », noté CXL). Le CXL vise à durcir la cornée en l'exposant à une lumière UV en présence d'un catalyseur de type Riboflavine. Il est proposé pour traiter l'ectasie cornéenne, une déformation progressive de la cornée qui survient dans le cas de cornées anormalement molles.

### 5.1.1. Qu'est-ce que l'ectasie cornéenne (ou kératocône) ?

L'ectasie cornéenne est une perte de sphéricité de la cornée, caractérisée par un bombement et un amincissement progressifs (Figure 5.1). Une telle déformation empêche la cornée d'exercer correctement son pouvoir réfractif et entraîne donc une diminution de l'acuité (myopie et astigmatisme). L'ectasie peut survenir spontanément sur des cornées génétiquement prédisposées (kératocône) ou sur des cornées saines après chirurgie réfractive (ectasie post-LASIK), constituant alors la complication la plus redoutée par les ophtalmologistes. Cette pathologie est rare (prévalence de 1 pour 2000 pour le kératocône [1]), mais extrêmement grave de par sa nature évolutive : non traitée, elle peut conduire jusqu'à la cécité. Le diagnostic du kératocône en amont d'une chirurgie réfractive est donc un enjeu majeur.

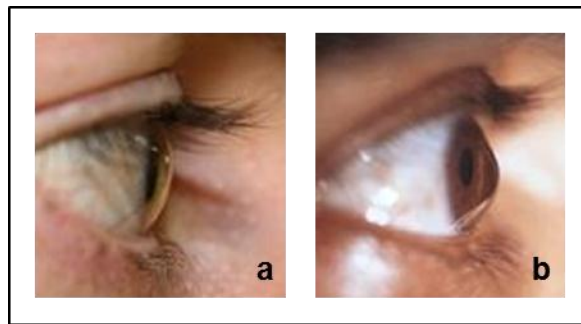


Figure 5.1 – Exemple d'une cornée saine (a) et d'une cornée kératocônique (b).

### 5.1.2. Traitements proposés

Diverses méthodes sont proposées pour traiter l'ectasie cornéenne. Des lentilles rigides peuvent être prescrites pour restaurer une acuité visuelle correcte [2], mais elles ne permettent pas d'arrêter l'évolution de la maladie. Un autre traitement consiste à insérer chirurgicalement des anneaux intra-cornéens dans le stroma pour régulariser la forme de la cornée et empêcher la déformation de se poursuivre [3]. L'inconvénient de cette méthode est son caractère invasif ainsi que la variabilité des résultats qui dépendent fortement du positionnement des anneaux et des propriétés mécaniques de la cornée traitée. Jusqu'à présent, la greffe de cornée, appelée kératoplastie, reste le traitement de choix en cas d'échec des méthodes précédemment citées.

La kératoplastie est dite transfixiante si la totalité de l'épaisseur est remplacée ou lamellaire si l'endothélium du receveur est conservé (cette dernière garantit généralement une plus longue durée de vie du greffon). Cependant, il manque de donneurs et la greffe nécessite un suivi post-opératoire très régulier afin de prévenir toute infection ou autre complication.

Le cross-linking de collagène cornéen par UV/riboflavine (CXL) a été introduit au cours des quinze dernières années pour éviter ou retarder la kératoplastie. L'idée est de photo-réticuler les fibres de collagène pour rigidifier la structure de la cornée et ainsi la rendre moins déformable[4][5][6]. Pour cela, la cornée est d'abord imprégnée d'un photo-sensibilisateur (Riboflavine), puis elle est exposée à une illumination UV-A. Des expériences de traction uniaxiale effectuées sur des cornées *ex vivo* ont montré une augmentation du module d'Young de la cornée après CXL [7]. Des études cliniques ont également été menées [8][9] pour estimer l'efficacité du CXL *in vivo*. Le succès du traitement *in vivo* est pour l'instant évalué par un suivi à long terme (pendant plusieurs années) des paramètres tels que l'acuité visuelle ou la topographie cornéenne.

Il faut donc pallier à un manque de techniques fournissant une évaluation à court terme et *in vivo* des effets biomécaniques du CXL. L'*Ocular Response Analyzer* (Reichert, USA), basé sur l'analyse de la réponse de la cornée à une aplanation [10], a été proposé mais n'a pas permis de détecter un changement significatif du comportement de la cornée après traitement [11].

Dans ce chapitre, nous proposons l'élastographie SSI comme moyen de déterminer l'efficacité du CXL de manière quantitative, non invasive et en temps réel. Nous avons effectué des expériences de CXL sur des cornées porcines, d'abord *ex vivo* puis *in vivo* sur des porcs anesthésiés.

## 5.2. Suivi du traitement par élastographie sur des cornées porcines

### 5.2.1. Protocole de CXL par UV/riboflavine

Le protocole classique de CXL par UV/riboflavine comporte trois étapes :

- 1- L'épithélium est retiré sur la partie centrale de la cornée pour rendre la cornée perméable. Cette étape se réalise en grattant délicatement la surface de la cornée avec un scalpel. Après l'intervention, le patient porte des lentilles de contact pendant quelques jours en attendant la cicatrisation de l'épithélium.
- 2- Une solution de riboflavine (Ricrolin, riboflavine 0,1% + dextran T500 20%, Horus Pharma, France) est ensuite instillée sur la cornée à raison de 1 goutte par minute pendant 30 minutes. La riboflavine (vitamine B2) est un composant absorbant dans

l'UV. Elle permet donc à la cornée d'absorber la lumière UV sans endommager les structures sous-jacentes [5].

- 3- Enfin, la cornée est exposée à des diodes UV (longueur d'onde 270 nm, intensité 3 mW/cm<sup>2</sup>, IROC Medical, Zürich, Suisse) pendant 30 minutes. Pendant cette étape, la Riboflavine est alors appliquée sur la cornée à raison de 1 goutte toutes les 5 minutes. Dans nos expériences, le diamètre du faisceau UV est réglé à 8 mm.

Ce protocole est actuellement utilisé en clinique. Nous l'avons reproduit sur des cornées porcines.

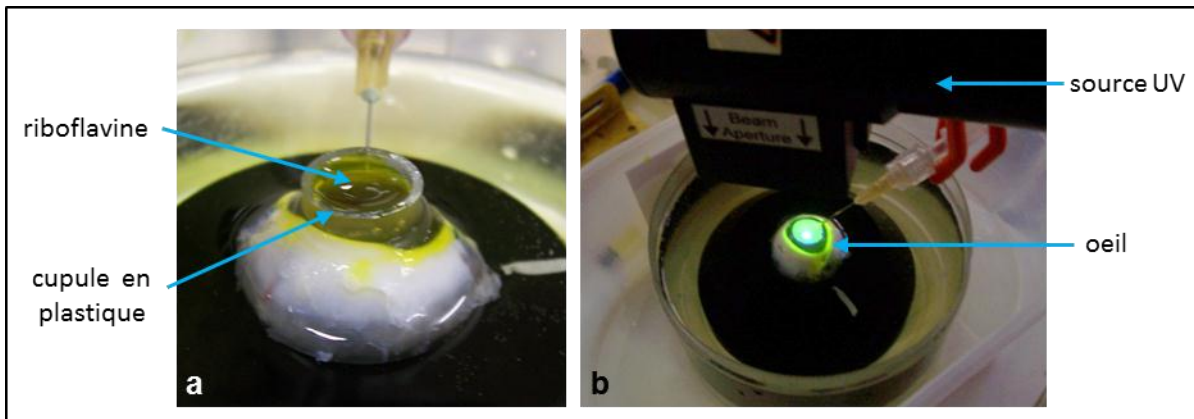
## 5.2.2. Etude ex vivo

### 5.2.2.1. Matériels et méthodes

Nous avons effectué des expériences de CXL suivi par élastographie SSI sur des cornées de porc *ex vivo* obtenues auprès d'un abattoir (Etablissements Guy Harang, Houdan, France). Pour limiter au mieux la dégradation du tissu *post mortem*, nous avons réalisé les expériences dans les 48 heures suivant l'énucléation.

Un groupe contrôle a été constitué de N = 9 cornées, pour lesquelles nous avons effectué seulement l'abrasion de l'épithélium et l'imprégnation de riboflavine. Nous avons réalisé des acquisitions d'élastographie SSI avant et après ces deux étapes.

Un groupe de N = 17 cornées a été traité avec un protocole complet de CXL, et des acquisitions d'élastographie SSI ont été effectuées avant et après traitement.



**Figure 5.2 – (a) Imprégnation de riboflavine. Une cupule en plastique est posée sur la cornée pour contenir la riboflavine. (b) Exposition à la lumière UV. La source UV est celle utilisée en clinique (IROC Medical, Zürich, Suisse).**

Le dispositif expérimental utilisé pour les acquisitions d'élastographie SSI est semblable au dispositif montré dans le chapitre 4 (section 4.3.1). Pendant les acquisitions d'élastographie, l'œil est immergé dans une cuvette d'eau et la sonde ultrasonore (15MHz, 256 éléments de

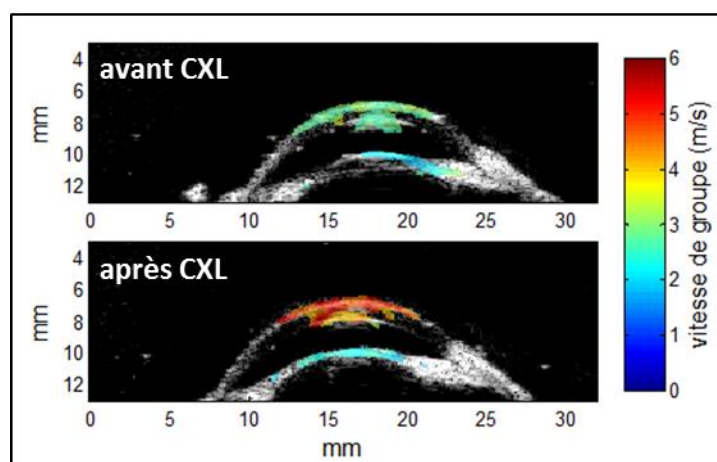
largeur 125  $\mu\text{m}$ ) est placée à quelques millimètres au-dessus de la cornée. Pendant les étapes d'imprégnation de riboflavine (Figure 5.2-a) et d'exposition à la lumière UV (Figure 5.2-b), l'eau est pompée hors de la cuvette et la sonde ultrasonore est translatée pour laisser passer la lumière UV sans déplacer le globe oculaire.

Du liquide est injecté dans la chambre antérieure pour contrôler la pression intraoculaire et la maintenir à  $20 \pm 0,4$  mmHg tout au long de l'expérience. La mesure de pression se fait par un manomètre digital (Bioseb AZ 8215, Vitrolles, France).

### 5.2.2.2. Résultats

La Figure 5.3 montre le résultat obtenu sur une cornée porcine traitée *ex vivo* par CXL. On constate que la vitesse de groupe est significativement plus élevée après le traitement (vitesse médiane  $4,8 \pm 0,2$  m/s) qu'avant le traitement (vitesse médiane  $2,9 \pm 0,1$  m/s).

Sur ces cartes, on remarque par ailleurs qu'il est possible de mesurer l'élasticité dans la capsule du cristallin qui apparaît plus mou que la cornée (vitesse de groupe médiane  $2,2 \pm 0,1$  m/s sur cet exemple).



**Figure 5.3 – Cartes de vitesse de groupe d'une cornée porcine *ex vivo* avant (en haut) et après (en bas) CXL.**

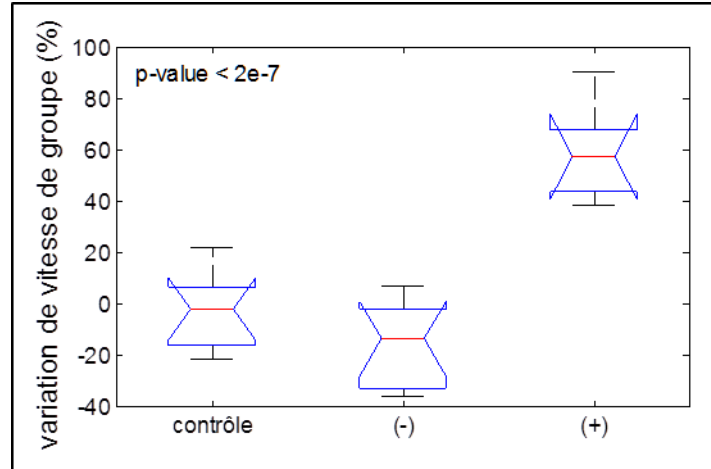
Nous n'avons toutefois obtenu un durcissement que sur 5 des 17 cornées traitées. Sur les autres cornées, le CXL n'a induit aucun changement significatif.

Cependant, on peut distinguer significativement les cornées réactives des cornées non réactives et du groupe contrôle d'après le test statistique d'analyse de la variance (ANOVA) : la *p-value* est inférieure à  $2.10^{-7}$  (Figure 5.4). Pour le groupe de cornées réactives, nous avons obtenu une augmentation de rigidité cornéenne semblable pour les  $N = 5$  cornées réactives au CXL ( $60 \pm 20\%$  de la vitesse de groupe, l'écart-type correspondant à la variabilité inter-expériences).

Après avoir vérifié l'ensemble de notre protocole expérimental, nous avons émis l'hypothèse que ce faible taux de réussite pouvait être dû à divers biais liés aux conditions *ex vivo*.

En particulier, les cornées *ex vivo* sont très œdémateuses (*i.e.* gorgées d'eau), ce qui peut perturber le processus de réticulation des fibres de collagène. Nous avons mesuré grâce à un pachymètre (Tomey SP 100, Nagoya, Japon) l'épaisseur de la cornée au centre. Nous avons trouvé une épaisseur cornéenne centrale de  $891 \pm 152 \mu\text{m}$  pour toutes les cornées étudiées (contre  $666 \pm 68 \mu\text{m}$  pour une cornée porcine *in vivo* [12]), ce qui montre un état d'œdème relativement avancé. De plus, les cornées sont rendues perméables par l'élimination de l'épithélium. Or, les acquisitions ultrasonores nécessitent une immersion dans l'eau. Une quantité non négligeable d'eau peut donc pénétrer dans le stroma cornéen. Nous avons en effet mesuré une augmentation de l'épaisseur centrale cornéenne au cours des expériences (épaisseur finale de  $994 \pm 183 \mu\text{m}$  pour toutes les cornées étudiées).

De plus, nous n'avons pu contrôler totalement l'état de fraîcheur des yeux prélevés à l'abattoir. Il est donc possible que l'expérience *ex vivo* n'ait été concluante que sur les yeux ayant un état de fraîcheur convenable. Toutefois ces expérimentations initiales avaient pour principale vocation de vérifier la capacité du mode d'élastographie SSI à imager un changement de dureté induit par CXL, ce qui a bien été le cas sur plusieurs spécimens. Nous verrons dans la partie suivante que 100% des expérimentations *in vivo* se sont conclues par un effet important du *cross-linking*, confirmant bien l'hypothèse de l'influence de la fraîcheur des yeux dans les expérimentations préliminaires *ex vivo*.



**Figure 5.4 – Augmentation de la rigidité cornéenne induite par CXL. Le groupe contrôle (N=9) a subi les étapes d'abrasion épithéliale et d'imprégnation de riboflavine. Le groupe (-) correspond aux N=12 cornées qui n'ont pas été réactives au traitement. Le groupe (+) correspond aux N=5 cornées qui ont été réactives au traitement. Ces trois groupes sont significativement distincts ( $p\text{-value} < 4.10^{-5}$ ).**

### 5.2.3. Etude *in vivo*

Pour nous affranchir des biais liés aux conditions *ex vivo*, nous avons donc effectué des expériences *in vivo* sur des porcs anesthésiés. Un total de N = 4 cornées a été traité.

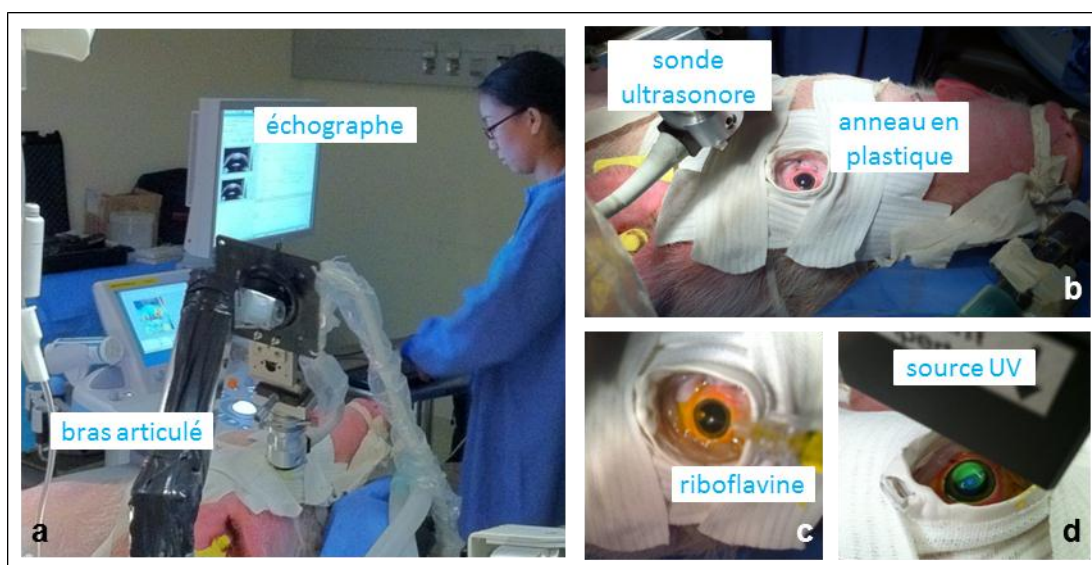
### 5.2.3.1. Matériels et méthodes

Les expériences ont été menées à l'unité de recherche de l'Institut Mutualiste de Montsouris (Paris, France, [www.imm-recherche.com](http://www.imm-recherche.com)).

Pour cette série d'expérience, nous avons choisi d'effectuer sur chaque cornée un CXL hémilatéral, afin que chaque cornée soit son propre contrôle. Pour cela, l'épithélium n'est retiré que sur la moitié supérieure de la partie centrale de la cornée.

La Figure 4.5 montre le dispositif expérimental utilisé. L'animal est anesthésié et placé sous ventilation mécanique. Les paupières sont maintenues ouvertes grâce à un écarteur palpébral. Une cuvette hermétique est formée autour de l'orbite oculaire en plaçant un anneau en plastique fixé par des bandes adhésives sur la tête de l'animal. Cette cuvette est remplie de sérum physiologique pendant les acquisitions ultrasonores. La sonde ultrasonore (15MHz, 128 éléments de largeur 100  $\mu$ m) est montée sur un bras articulé.

Comme expliqué au chapitre 4, il est nécessaire de synchroniser les acquisitions d'élastographie avec le rythme cardiaque de l'animal pour assurer la répétabilité des mesures. On enregistre donc l'électrocardiogramme du porc et on utilise le signal résultant pour déclencher les acquisitions après la systole.



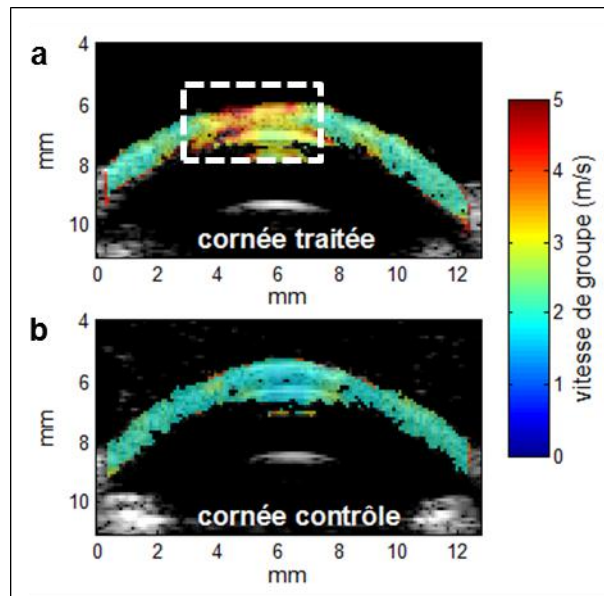
**Figure 4.5 – Dispositif expérimental pour l'élastographie de la cornée porcine in vivo. (a) Vue d'ensemble du montage. (b) Un réceptacle hermétique est formé autour de l'orbite oculaire grâce à un anneau en plastique pour permettre l'immersion de l'œil dans l'eau. (c) Imprégnation de riboflavine. (d) Exposition à la lumière UV.**

A la fin des expériences *in vivo*, nous avons collecté les yeux après euthanasie de l'animal afin d'effectuer des mesures complémentaires *ex vivo*. Nous avons ainsi pu réaliser des acquisitions d'élastographie en 3D sur les yeux énucléés, ce qui nous a permis de reconstruire des cartes d'élasticité de la surface de la cornée *ex vivo*.



### 5.2.3.2. Résultats

La Figure 5.6 montre les cartes élastographiques acquises *ex vivo* sur une paire d'yeux porcins appartenant au même animal. Une des cornées (Figure 5.6-a) a été traitée par CXL tandis que l'autre cornée n'a subi aucun traitement (Figure 5.6-b). La cornée contrôle a une vitesse de groupe homogène ( $2,0 \pm 0,2$  m/s) alors que la cornée traitée présente deux zones de rigidités différentes. La zone centrale de la cornée, correspondant à la localisation du faisceau UV, a une vitesse de groupe plus élevée ( $3,4 \pm 0,5$  m/s) que la zone périphérique ( $2,1 \pm 0,1$  m/s). On met donc en évidence le durcissement cornéen induit par le CXL. De plus, on remarque que la zone périphérique de la cornée traitée a une vitesse de groupe proche de celle de la cornée contrôle.



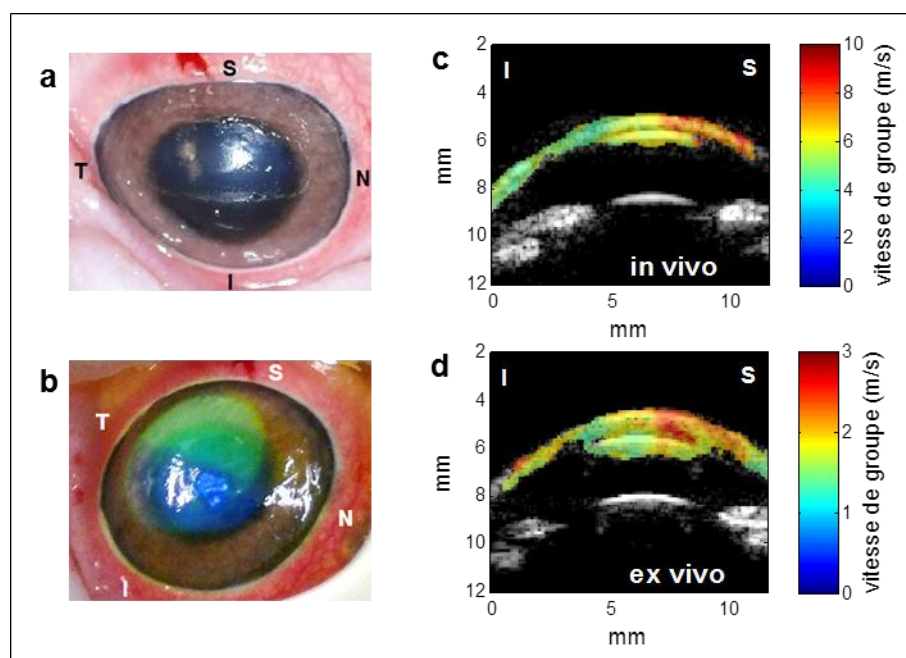
**Figure 5.6 – Cartes de vitesse de groupe (en m/s) acquises *ex vivo* sur une paire d'yeux porcins. La cornée de gauche (a) a été traitée par un CXL *in vivo* (sur la zone délimitée par le rectangle en pointillés blancs) tandis que la cornée de droite (b) n'a subi aucun traitement.**

La Figure 5.7 montre les résultats obtenus sur une autre cornée porcine. Sur cet exemple, nous avons appliqué un traitement hémilatéral : l'épithélium n'est retiré que sur la moitié supérieure de la cornée, comme montré sur la Figure 5.7-a. Lors de l'exposition à la lumière UV, on observe que l'intensité de l'émission fluorescente est plus importante sur la moitié supérieure, ce qui traduit une absorption d'UV par la riboflavine plus importante. On peut donc conclure que la riboflavine est absorbée principalement sur la zone d'abrasion de l'épithélium. Cela est conforme avec des études de chromatographies en phase liquide reportées dans la littérature [13], qui ont montré que la concentration de riboflavine dans le stroma est beaucoup plus importante sans épithélium qu'avec épithélium.

Nous avons effectué des acquisitions élastographiques le long du méridien inférieur-supérieur de la cornée de façon à imager à la fois la zone sans épithélium et la zone avec épithélium. Le résultat des acquisitions *in vivo* est montré sur la Figure 5.7-c. On remarque que la moitié

supérieure (S) est plus rigide que la moitié inférieure (I) : les vitesses de groupe de ces deux zones valent respectivement  $6,7 \pm 0,3$  m/s et  $5,1 \pm 0,2$  m/s.

La Figure 5.7-d montre la carte élastographique obtenue *ex vivo* sur la même cornée après énucléation. La vitesse de groupe est globalement plus faible que dans les conditions *in vivo* à cause d'une pression intraoculaire plus faible. La vitesse de groupe vaut  $2,1 \pm 0,1$  m/s dans la moitié supérieure (S) et  $1,7 \pm 0,1$  m/s dans la moitié inférieure (I).

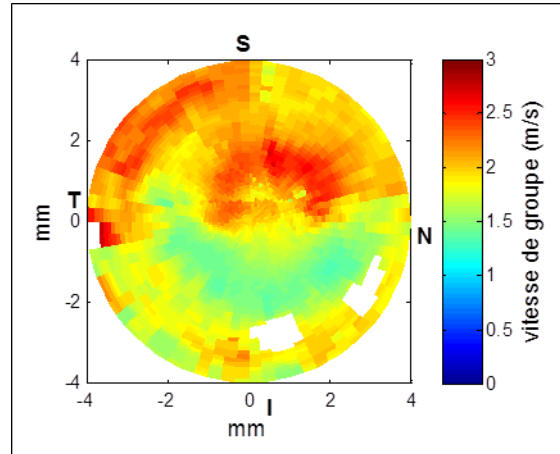


**Figure 5.7 – Exemple de résultat de CXL hémilatéral effectué *in vivo* sur une cornée porcine. (a) Abrasion hémilatérale de l'épithélium sur la moitié supérieure de la partie centrale de la cornée. (b) Exposition à la lumière UV. (c) Carte élastographique acquise parallèlement au méridien inférieur-supérieur *in vivo* immédiatement après le traitement. (d) Carte élastographique acquise parallèlement au méridien inférieur-supérieur *ex vivo* après énucléation. Les repères anatomiques sont reportés sur chaque figure (S = supérieur, I = inférieur, T = temporal, N = nasal).**

Sur l'œil énucléé, nous avons pu réaliser une acquisition élastographique en 3D en pivotant le plan d'imagerie au-dessus de la surface de la cornée. A partir de ces différents plans d'imagerie, nous avons reconstruit la carte de vitesse de groupe de la surface de la cornée (Figure 5.8). Pour chaque point, la vitesse de groupe est moyennée sur toute l'épaisseur de la cornée. Sur cette carte, on observe deux zones nettement démarquées : la vitesse de groupe vaut  $2,17 \pm 0,05$  m/s pour la moitié supérieure et  $1,60 \pm 0,02$  m/s pour la moitié inférieure. On constate que la position et la forme géométrique de la moitié rigide correspond à la zone d'abrasion de l'épithélium. On peut en déduire que le CXL n'est effectif que sur la zone où l'épithélium est retiré.

Les résultats obtenus sur les N = 4 cornées traitées *in vivo* sont regroupés dans le Tableau 5.1. En conditions *in vivo*, nous avons obtenu 100% de cornées réactives au CXL. Pour ces quatre cas,

la variation de vitesse de groupe induite par le CXL est de  $56 \pm 15\%$  (l'écart-type correspond à la variabilité inter-expériences). Cette variation est comparable à celle obtenue lors des expériences *ex vivo*. A titre indicatif, nous avons reporté les épaisseurs cornéennes centrales mesurées *in vivo* en début et en fin d'expérience. Ces mesures montrent que l'épaisseur des cornées varie peu au cours de l'expérience malgré l'abrasion de l'épithélium. Autrement dit, la régulation d'eau dans le stroma est bien assurée, contrairement aux expériences menées en conditions *ex vivo*.



**Figure 5.8 – Carte de vitesse de groupe (en m/s) de la surface de la cornée acquise *ex vivo* après avoir effectué un CXL *in vivo* sur la moitié supérieure de la cornée. Pour chaque point, la vitesse de groupe a été moyennée sur toute l'épaisseur de la cornée.**

#	ecc <i>in vivo</i> ( $\mu\text{m}$ ) SD = $\pm 50 \mu\text{m}$		$v_g$ (m/s) médiane $\pm$ SD		variation de $v_g$ (%)
	<i>initial</i>	<i>final</i>	<i>zone</i> <i>contrôle</i>	<i>zone</i> <i>traitee</i>	
1	618	614	$2,1 \pm 0,1$	$3,4 \pm 0,5$	62
2	554	500	$1,7 \pm 0,2$	$2,9 \pm 0,3$	70
3	782	724	$2,00 \pm 0,02$	$3,00 \pm 0,06$	49
4	700	710	$1,60 \pm 0,02$	$2,17 \pm 0,05$	36
ecc = épaisseur cornéenne centrale, $v_g$ = vitesse de groupe de cisaillement					

**Tableau 5.1 – Résultats obtenus sur les N = 4 cornées traitées *in vivo* par CXL. L'épaisseur cornéenne centrale a été mesurée avant et après CXL. La vitesse de groupe a été mesurée sur les acquisitions *ex vivo* pour les zones traitée et contrôle. L'écart-type correspond à l'hétérogénéité spatiale de chaque région.**

### 5.3. Conclusion du chapitre

Dans ce chapitre, nous avons démontré que l'élastographie SSI permet de mesurer la variation de rigidité cornéenne induite par CXL. Nous avons mesuré une augmentation de vitesse de groupe de  $60 \pm 20\%$  pour les cornées traitées *ex vivo* et  $56 \pm 15\%$  pour les cornées traitées *in*

*vivo*. Il est à noter que les vitesses de groupe sont moyennées sur toute l'épaisseur cornéenne. Il est communément admis que le CXL n'est effectif que sur le premier tiers antérieur de la cornée car la lumière UV ne pénètre pas jusqu'aux couches postérieures du stroma [7]. Cependant, la résolution axiale actuelle de l'élastographie SSI (plusieurs centaines de microns) ne permet pas encore de distinguer l'élasticité des différentes couches de la cornée.

Une série de CXL hémilatéraux a montré qu'on peut très nettement délimiter sur les cartes élastographiques la zone affectée par le traitement. On a donc à la fois une information quantitative sur le durcissement induit par le traitement et une information spatiale. Nous avons observé que seule la zone d'abrasion épithéliale est affectée par le CXL. Cela souligne l'importance de retirer l'épithélium sur toute la zone traitée pour permettre l'absorption de la solution de riboflavine. Nous n'avons pas obtenu de cartographie de la surface cornéenne *in vivo* après le CXL. Il s'est en effet avéré difficile d'un point de vue pratique de positionner la sonde de façon à obtenir un écho propre de la cornée dans les 19 plans d'imagerie qui composent une cartographie 3D (rotation de la sonde de 0° à 90° par pas de 10°).

L'élastographie SSI semble être une technique prometteuse pour le suivi du CXL. Contrairement aux méthodes de suivi actuelles, qui consistent à évaluer sur le long terme les conséquences du traitement sur la topographie cornéenne ou la perception visuelle du patient, l'élastographie donne une estimation des effets biomécaniques directs du traitement et elle est applicable à tout moment après le CXL. En outre, de nouveaux protocoles de CXL sont en voie d'émergence dans la communauté ophtalmologue. Par exemple, des solutions de riboflavine capables de pénétrer dans le stroma à travers l'épithélium sont proposées pour s'affranchir de l'étape d'abrasion épithéliale et rendre l'intervention moins douloureuse pour le patient. Néanmoins, l'efficacité de ces nouveaux protocoles n'est pas encore prouvée. L'élastographie pourrait permettre de comparer ces différentes techniques immédiatement après le traitement. Une série d'expériences sur animal anesthésié devrait prochainement avoir lieu pour étudier différents protocoles de CXL.

Il reste toutefois de nombreuses avancées à faire avant de pouvoir appliquer cette technique de suivi à l'homme. Comme mentionné au chapitre 4, il faut d'abord réduire les puissances émises pour respecter les normes de sécurité requises par la FDA pour l'imagerie ultrasonore ophtalmique. D'autre part, il faut optimiser les acquisitions 3D qui nécessitent dans les conditions actuelles une quinzaine de minutes pour 19 plans d'imagerie. Cette durée est actuellement principalement limitée par le temps d'enregistrement des données pour chaque plan d'imagerie et sera amenée à diminuer au fur et à mesure des développements apportés par la société Supersonic Imagine.

## 5.4. Références

- [1] Y. S. Rabinowitz, "Keratoconus," *Survey of Ophthalmology*, vol. 42, no. 4, pp. 297–319, 1998.
- [2] T. B. Edrington, J. T. Barr, K. Zadnik, L. J. Davis, R. E. Gundel, D. P. Libassi, T. T. McMahon, and M. O. Gordon, "Standardized Rigid Contact Lens Fitting Protocol for Keratoconus," *Optometry & Visual Science*, vol. 73, no. 6, pp. 369–375, 1996.
- [3] J. Colin, B. Cochener, G. Savary, F. Malet, and D. Holmes-Higgin, "INTACS Inserts for Treating Keratoconus," *Ophthalmology*, vol. 108, no. 8, pp. 1409–1414, 2001.
- [4] E. Spoerl, M. Huhle, and T. Seiler, "Induction of cross-links in corneal tissue.," *Experimental eye research*, vol. 66, no. 1, pp. 97–103, Jan. 1998.
- [5] E. Spoerl, M. Mrochen, D. Sliney, S. Trokel, and T. Seiler, "Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea.," *Cornea*, vol. 26, no. 4, pp. 385–389, May 2007.
- [6] O. Tomkins and H. J. Garzozzi, "Collagen cross-linking: Strengthening the unstable cornea.," *Clinical ophthalmology*, vol. 2, no. 4, pp. 863–867, Dec. 2008.
- [7] G. Wollensak, E. Spoerl, and T. Seiler, "Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin–ultraviolet-A-induced cross-linking," *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, vol. 29, no. 9, pp. 1780–1785, Sep. 2003.
- [8] G. Wollensak, E. Spoerl, and T. Seiler, "Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus," *American Journal of Ophthalmology*, vol. 135, no. 5, pp. 620–627, May 2003.
- [9] A. Caporossi, C. Mazotta, S. Baiocchi, and T. Caporossi, "Long-term results of riboflavin ultraviolet A corneal collagen cross-linking for keratoconus in Italy: the Siena eye cross study," *American Journal of Ophthalmology*, vol. 149, pp. 585–593, 2010.
- [10] D. A. Luce, "Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer," *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, vol. 31, no. 1, pp. 156–162, 2005.
- [11] Y. Goldich, Y. Barkana, Y. Morad, M. Hartstein, M. Avni, and D. Zadok, "Can we measure corneal biomechanical changes after collagen cross-linking in eyes with keratoconus?," *Cornea*, vol. 28, pp. 498–502, 2009.
- [12] C. Faber, E. Scherfig, and J. U. Prause, "Corneal Thickness in Pigs Measured by Ultrasound Pachymetry In Vivo," *Scandinavian Journal of Laboratory Animal Science*, vol. 35, no. 1, pp. 39–43, 2008.
- [13] S. Baiocchi, C. Mazotta, D. Cerretani, T. Caporossi, and A. Caporossi, "Corneal crosslinking riboflavin concentration in corneal stroma exposed with and without epithelium," *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, vol. 25, pp. 893–899, 2009.

# Chapitre 6 – Application à l'évaluation clinique de l'élasticité du derme

---

## Sommaire

6.1.	Introduction.....	106
6.2.	Etude des effets mécaniques du vieillissement de la peau .....	106
6.2.1.	Effets moléculaires du vieillissement.....	106
6.2.2.	Protocole .....	107
6.2.3.	Résultats.....	108
6.2.4.	Discussion.....	112
6.3.	Imagerie de lésions cutanées.....	113
6.3.1.	Les cancers cutanés.....	114
6.3.2.	Protocole .....	114
6.3.3.	Résultats préliminaires .....	115
6.4.	Conclusion du chapitre .....	117
6.5.	Références.....	118

## 6.1. Introduction

Dans ce dernier chapitre, nous présentons deux études cliniques d'élastographie de la peau par la méthode SSI. La première étude, menée en collaboration avec L'Oréal Recherche, vise à investiguer les changements de propriétés mécaniques du derme induits par le vieillissement cutané. La seconde étude, réalisée au sein du Centre Hospitalo-Universitaire de Besançon, concerne l'imagerie d'élasticité de tumeurs cutanées.

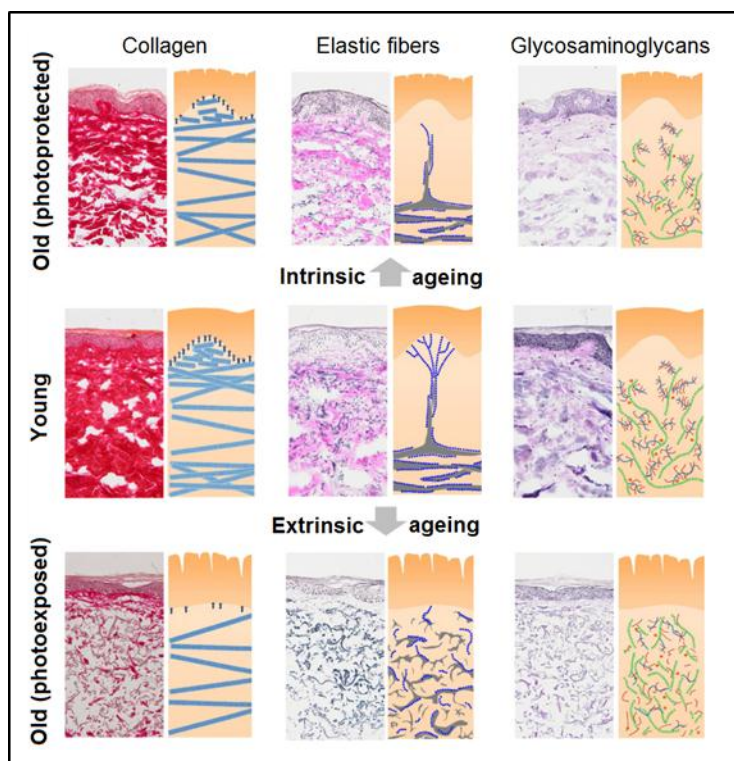
## 6.2. Etude des effets mécaniques du vieillissement de la peau

On définit deux processus de vieillissement de la peau : le vieillissement intrinsèque ou chrono-vieillessement qui est uniquement lié à l'âge, et le vieillissement extrinsèque qui a des causes environnementales et s'ajoute au vieillissement intrinsèque. Parmi tous les facteurs de vieillissement extrinsèque (consommation de tabac, alimentation déséquilibrée, etc...), l'exposition au soleil est considérée comme le facteur le plus important. Il est donc courant de parler de photo-vieillessement pour désigner le vieillissement extrinsèque. Nous avons mené une étude clinique financée par L'Oréal afin d'investiguer les variations des propriétés élastiques du derme liées au vieillissement.

### 6.2.1. Effets moléculaires du vieillissement

De nombreuses études [1][2][3] ont été menées pour déterminer les mécanismes du vieillissement de la peau à l'échelle moléculaire, en particulier au niveau des composants de la matrice extracellulaire qui peuvent affecter les propriétés mécaniques de la peau : collagène et fibres élastiques.

La Figure 6.1 [4] montre par exemple des coupes histologiques de peau prélevée sur un sujet jeune (zone non exposée au soleil) et un sujet âgé (une zone photo-exposée et une zone non photo-exposée). On observe que la quantité de collagène diminue au cours du vieillissement, qu'il soit intrinsèque ou extrinsèque. Les processus de vieillissement intrinsèque et extrinsèque diffèrent en ce qui concerne les fibres élastiques : le chrono-vieillessement tend à atrophier les fibres élastiques tandis que le photo-vieillessement induit plutôt une désorganisation de ces fibres. Dans les zones photo-exposées, de grandes quantités de fibres élastiques dégradées s'accumulent de façon désordonnée : on parle d'élastose solaire. Les mêmes tendances sont observées pour les glycosaminoglycanes, macromolécules présentes dans la matrice extracellulaire, dont le rôle est d'assurer l'hydratation de la peau.



**Figure 6.1 – Effets du chrono-vieillessement et du photo-vieillessement sur la matrice extracellulaire de la peau observés sur des coupes histologiques (« old photoprotected » : fesse d'un sujet de 75 ans, « old photoexposed » : avant-bras d'un sujet de 75 ans, « young » : avant-bras face ventrale d'un sujet de 23 ans). Source : [4]**

### 6.2.2. Protocole

L'étude clinique a été réalisée au Centre de Recherche Bioclinique du Centre Hospitalo-Universitaire Saint-Louis (Paris, France). Le promoteur de l'étude est le centre de recherche de L'Oréal (Clichy, France). Cette étude a un double objectif. D'une part, il s'agit d'étudier les différences de module élastique du derme en fonction de l'âge et du site corporel. D'autre part, l'objectif technique est de montrer la faisabilité clinique et la répétabilité des mesures par élastographie SSI.

Une cohorte de N=100 volontaires de sexe féminin a été constituée, répartis sur 4 tranches d'âge :

- 18-26 ans (N=25)
- 34-42 ans (N=25)
- 50-58 ans (N=25)
- 66-74 ans (N=35)

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- phototype compris entre I et IV
- peau saine au niveau des zones étudiées (avant-bras et visage)



- sujet ayant donné son consentement éclairé pour la recherche
- sujet affilié à un régime de sécurité sociale

Les critères d'exclusion sont les suivants :

- tout traitement ayant un effet sur l'épaisseur de la peau (corticothérapie, rétinoïdes par voie orale ou topique) au cours des trois mois avant l'inclusion
- pathologie aigüe ou chronique qui, de l'avis de l'investigateur, pourrait porter préjudice au sujet du fait de sa participation à l'essai
- sujet vulnérable
- femmes enceintes
- femmes allaitantes

Sur chaque volontaire, trois sites sont examinés : face ventrale de l'avant-bras (zone peu photo-exposée), face dorsale de l'avant-bras (zone photo-exposée) et bajoue (zone photo-exposée).

Chaque site est soumis aux examens suivants :

- évaluation clinique : score de plissement cutané, aspect papyracé de la peau, évaluation de l'homogénéité vasculaire et pigmentaire

- acquisition d'élastographie à 20 MHz grâce au prototype Aixplorer® haute fréquence.

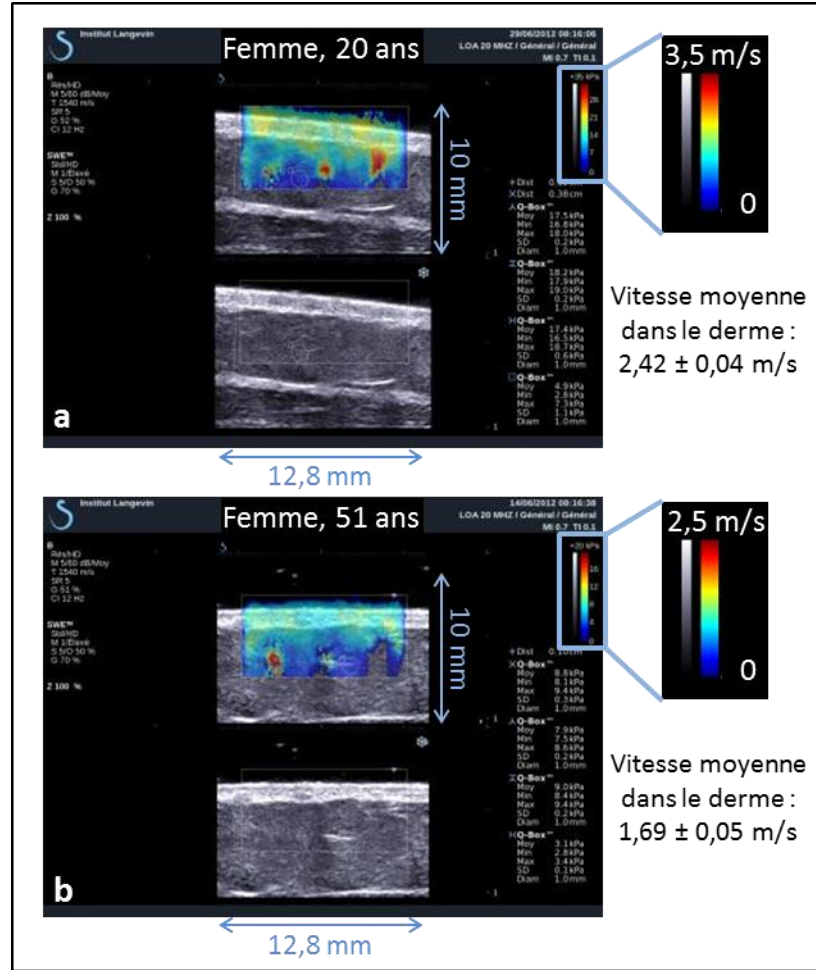
Pour les mesures réalisées sur le visage, le sujet est assis et fixe une cible placée devant lui de façon à garder la tête immobile dans une position de repos. Pour les mesures réalisées sur l'avant-bras, l'avant-bras du sujet est posé sur une table, plié de façon à former un angle de 90° avec le bras. L'avant-bras reste immobile durant les deux séries de mesures sur les deux faces (ventrale et dorsale). Sur chaque site corporel, trois acquisitions successives sont enregistrées. Les données incluent les cartes de vitesse de groupe de l'onde de cisaillement et les films de propagation correspondants.

Des mesures mécaniques de torquemétrie (*Dermal Torque Meter*®, Diastron, Andover, Angleterre) sont également réalisées sur les faces ventrale et dorsale de l'avant-bras. Le torquemètre applique une torsion (couple de 100 cN.cm dans notre cas) à l'aide de deux cylindres concentriques (espacés de 1 mm dans notre cas). L'angle de rotation est mesuré au cours de la torsion et donne ainsi une estimation de la déformabilité de la peau.

### **6.2.3. Résultats**

Nous ne présenterons que les résultats préliminaires d'élastographie et de torquemétrie.

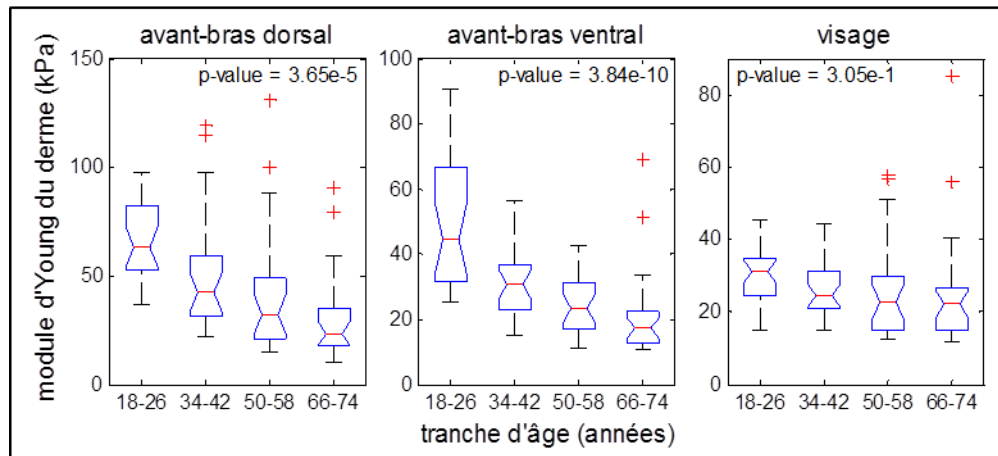
La variance inter-acquisitions est de 2% pour la vitesse de groupe moyenne du derme sur l'ensemble des acquisitions d'élastographie (100 volontaires). A titre de comparaison, la variance intra-acquisition, correspondant à l'hétérogénéité spatiale de la carte élastographique, est en moyenne de 4% pour la vitesse de groupe dans le derme. On peut donc affirmer que la répétabilité des mesures est très bonne.



**Figure 6.2 – Images élastographiques de la face dorsale de l'avant-bras chez un sujet de 20 ans (a) et un sujet de 51 ans (b). Pour chaque acquisition, la carte d'élasticité (en couleur) calculée sur une région d'intérêt prédéfinie est superposée à l'image échographique (en niveaux de gris). L'échelle de couleur correspond à la vitesse de groupe de l'onde de cisaillement (en m/s). L'image échographique seule est affichée sous l'image élastographique.**

La Figure 6.2 montre deux exemples des cartes élastographiques obtenues sur des sujets de respectivement 20 et 51 ans. La zone examinée ici est la face dorsale de l'avant-bras. Les cartes affichées par l'échographe montrent la vitesse de groupe de l'onde de cisaillement, qui donne une estimation qualitative de la rigidité de la peau. Sur les deux exemples ci-dessous, on observe que le derme apparaît plus rigide chez le sujet de 20 ans que chez le sujet de 51 ans.

Pour l'ensemble des acquisitions, nous avons calculé les courbes de dispersion afin de remonter à une estimation quantitative du module d'Young du derme. La Figure 6.3 regroupe l'ensemble des résultats, séparés par site corporel et classés par tranche d'âge. On observe que le module d'Young tend à diminuer lorsque l'âge augmente. Cette variation inter-classes est le signe clair d'un relâchement de la peau au cours du vieillissement intrinsèque.



**Figure 6.3 – Variation du module d'Young du derme en fonction de l'âge et du site corporel observée sur N = 100 sujets de sexe féminin. Les traits rouges indiquent la valeur médiane, les domaines bleus délimitent les premier et dernier quartiles, les pointillés noirs regroupent l'ensemble des valeurs, les croix rouges indiquent les valeurs isolées.**

On constate par ailleurs que la face dorsale de l'avant-bras a un module d'Young plus élevé que la face ventrale de l'avant-bras du même individu. La Figure 6.4 montre les cartes de vitesse de groupe obtenues sur les deux faces de l'avant-bras d'un sujet de 41 ans. La Figure 6.5 montre les résultats exprimés quantitativement en variation de module d'Young sur l'ensemble des sujets. Ainsi, il semble que pour ces deux sites corporels proches, la zone photo-exposée apparaît plus rigide que la zone photo-protégée. Cela pourrait être lié à la fibrose du derme par l'accumulation des fibres d'élastine dénaturées et à une diminution de l'hydratation due au dysfonctionnement des glycosaminoglycanes.

Les résultats de torquemétrie sont résumés sur la Figure 6.6. Les paramètres mesurés par torquemétrie sont définis sur la Figure 6.6-a :

- l' « extensibilité immédiate » ( $U_e$ ) correspond à la déformation de la peau qui suit immédiatement l'application de la contrainte
- la « relaxation immédiate » ( $U_r$ ) est le retour vers l'état initial immédiatement après interruption de la contrainte
- l' « extensibilité retardée » ( $U_v$ ) correspond à une réponse aux temps longs et peut refléter l'influence de la viscosité dans la réponse de la peau à la torsion

On constate que les paramètres  $U_e$  et  $U_r$  diminuent lorsque l'âge augmente. De plus, quelle que soit la tranche d'âge, ils sont inférieurs pour la face dorsale de l'avant-bras que pour la face ventrale. Le paramètre  $U_v$  suit les mêmes tendances, bien que les différences entre les classes d'âge soient moins significatives.

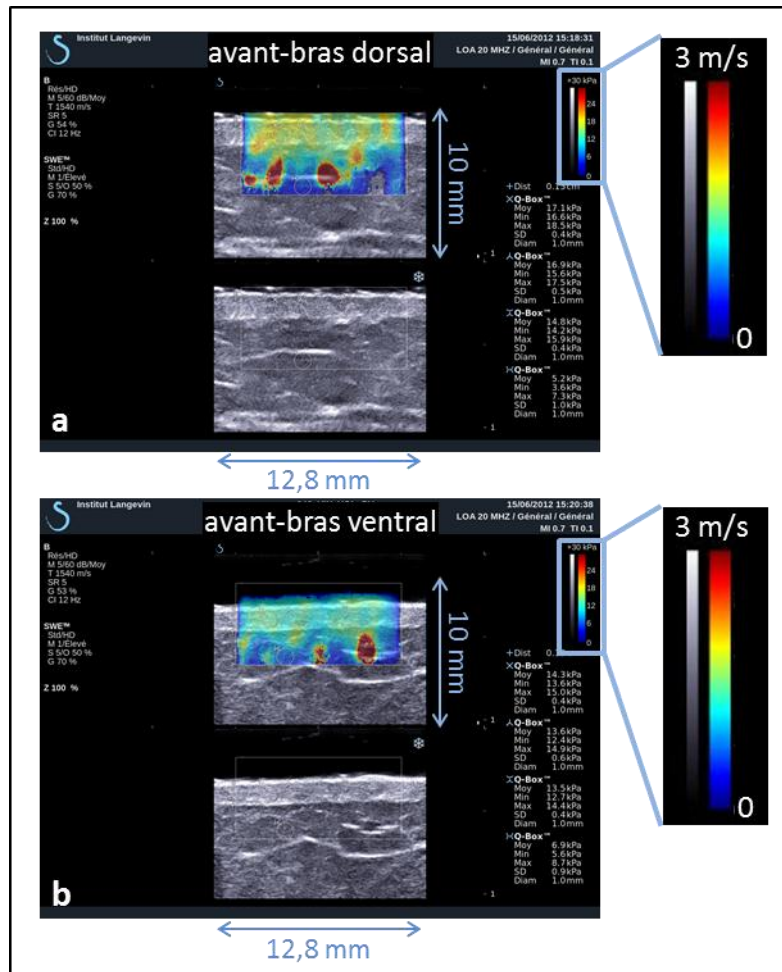


Figure 6.4 – Images élastographiques de l'avant-bras chez un sujet de 41 ans sur les faces dorsale (a) et ventrale (b). L'échelle de couleur correspond à la vitesse de groupe de l'onde de cisaillement (en m/s).

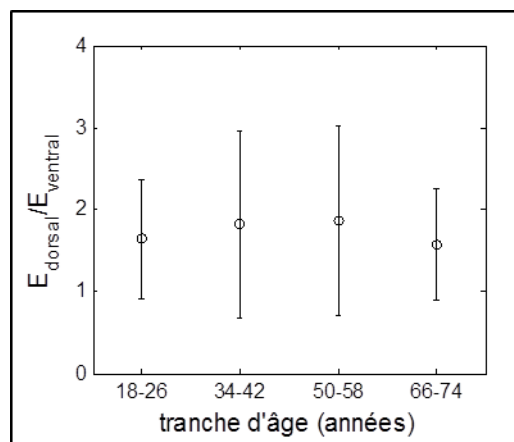
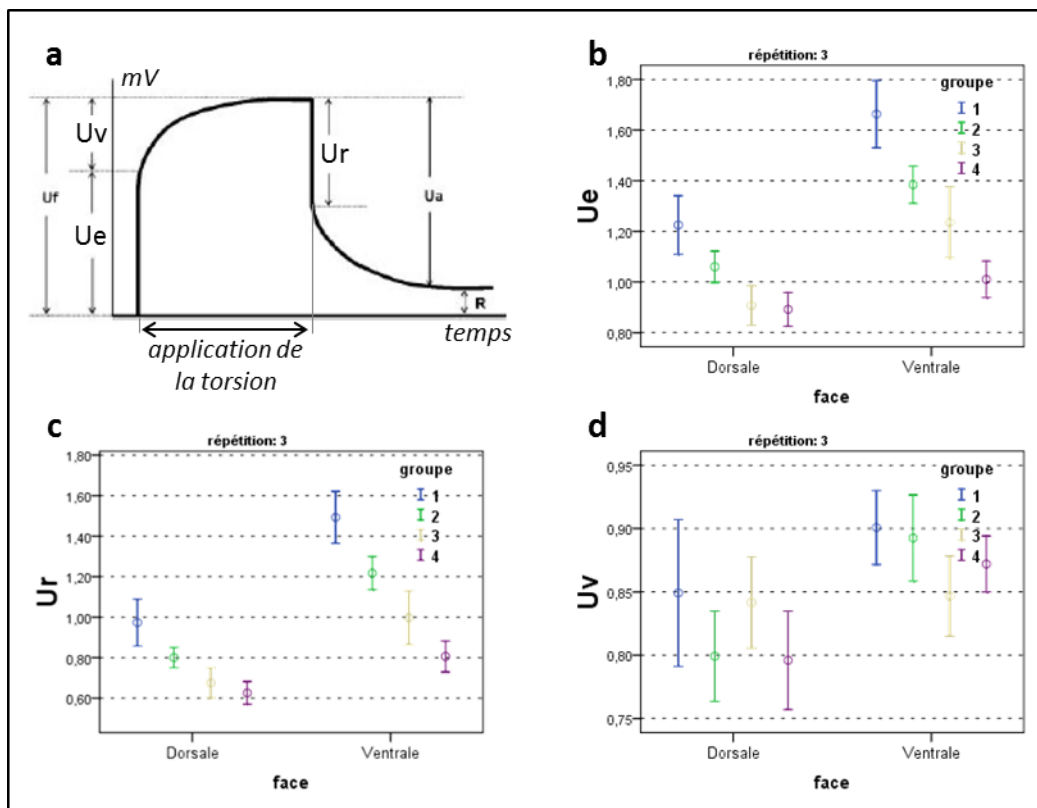


Figure 6.5 – Différence de module d'Young entre la face dorsale et la face ventrale d'un même individu, moyennée sur l'ensemble des sujets.



**Figure 6.6 – Résultats de torquemétrie. (a) Profil typique du signal détecté en torquemétrie. Le signal est proportionnel à la rotation enregistrée au cours de la torsion. Les caractéristiques  $U_e$  (a),  $U_r$  (b) et  $U_v$  (c) sont tracées pour les faces dorsale et ventrale de l'avant-bras moyennées en fonction de la tranche d'âge (1=18-26 ans, 2=34-42 ans, 3=50-58 ans, 4=66-74 ans).**

#### 6.2.4. Discussion

Cette première étude sur des volontaires sains montre la faisabilité clinique de l'élastographie SSI du derme.

Les résultats d'élastographie ultrasonore mettent en évidence une diminution de la dureté de la peau au cours du chrono-vieillissement. Ce relâchement de la peau avec l'âge peut s'expliquer par la déficience du réseau de collagène d'une part, qui diminue la résistance mécanique de la peau, et du réseau d'élastine d'autre part, qui augmente sa déformabilité. Nous avons par ailleurs observé que la face dorsale de l'avant-bras apparaît plus rigide que la face ventrale. Mais il est difficile d'en identifier les causes, qui peuvent être multiples : légère différence de tension due à l'anatomie de l'avant-bras (présence des muscles et des os sous-jacents) ou photo-vieillissement. Toutefois, il est possible que l'exposition au soleil rigidifie la peau par déshydratation et fibrose du derme.

Les résultats de torquemétrie font apparaître une seule et même tendance qu'il s'agisse du chrono-vieillissement ou du photo-vieillissement : dans les deux cas, ils indiquent une diminution de l'« extensibilité immédiate » et la « relaxation immédiate ». La relaxation

immédiate caractérise la capacité de la peau à retourner à l'état initial après déformation et sa diminution peut traduire un dysfonctionnement des fibres d'élastine. La baisse d'extensibilité immédiate avec l'âge semble au contraire traduire une augmentation de la rigidité.

Concernant le chrono-vieillessement, l'élastographie SSI et la torquemétrie semblent donc donner des variations de module d'Young contraires. Il est en réalité probable que les effets mesurés par chaque méthode soient de natures différentes. L'élastographie SSI permet de quantifier les différences d'une propriété physique de la peau (module d'Young caractérisant formellement la dureté) entre les diverses classes d'âge, tandis que la torquemétrie semble fournir une estimation qualitative des différences de résistance aux petites déformations entre les classes d'âge qui sont plus difficiles à relier à un paramètre physique établi. Les études antérieures de torquemétrie reportées dans la littérature aboutissent sur des conclusions contradictoires bien qu'utilisant des appareils similaires (augmentation de l'extensibilité avec l'âge pour certains groupes [5], diminution pour d'autres [6], ou encore absence de variations significatives [7]). La diminution de l'extensibilité immédiate au cours du vieillissement semble toutefois aller à l'encontre des observations cliniques qui penchent pour une augmentation de la déformabilité avec l'âge : il est plus facile de former des plis cutanés sur une peau âgée que sur une peau de nouveau-né.

Cette étude souligne l'importance de la terminologie utilisée pour décrire la biomécanique de la peau. Dans le langage courant de la cosmétique, on utilise indifféremment les termes « élasticité », « souplesse » ou « fermeté » pour caractériser la peau. En physique, l'« élasticité » qualifie la capacité du tissu à revenir à son état initial après une déformation tandis que le module d'Young correspond à la « rigidité » du matériau. De plus, la peau ayant un comportement élastique fortement non-linéaire, le module d'Young mesuré peut varier en fonction de l'état de tension de la peau. Ainsi, les variations de module d'Young mesurées ici par élastographie SSI peuvent être interprétées soit comme des variations d'extension de la peau, soit comme des variations de rigidité à tension naturelle égale.

### **6.3. Imagerie de lésions cutanées**

L'incidence des cancers cutanés dans le monde vaut environ 2 à 3 millions. Leur détection se fait actuellement par examen clinique, suivi d'une biopsie en cas de suspicion de lésion cancéreuse. Le cas échéant, une exérèse de la zone tumorale est effectuée. L'exérèse étant un geste chirurgical très simple, elle peut être pratiquée à titre préventif. La seule difficulté que rencontrent les médecins dans certains cas concerne la définition des marges d'exérèse. Une sous-estimation de ces marges peut entraîner une récurrence et la nécessité de convoquer le patient une seconde fois pour réitérer l'exérèse. L'élastographie pourrait constituer un moyen de diagnostic supplémentaire pour délimiter la lésion, notamment en profondeur. Nous avons donc démarré une étude clinique afin d'investiguer le potentiel de l'élastographie SSI pour la

caractérisation de lésions cutanées en collaboration avec le Centre Hospitalo-Universitaire de Besançon (service de dermatologie du Pr. Humbert). Cette étude étant encore en cours, nous ne présenterons ici que des résultats préliminaires.

### **6.3.1. Les cancers cutanés**

Les trois principaux types de cancer sont le mélanome, le carcinome basocellulaire et le carcinome spinocellulaire.

Le mélanome peut être bénin (naevus) ou malin. Il se développe à partir des mélanocytes, qui sont les cellules responsables de la pigmentation de la peau. Dans sa forme maligne, il constitue le cancer le plus grave, entraînant environ 1500 décès par an en France.

Les carcinomes sont des tumeurs se développant à partir des cellules épithéliales. Le carcinome basocellulaire (CBC) est le cancer le plus fréquent, mais il évolue lentement et reste localisé. Il peut donc être diagnostiqué et traité efficacement. A l'inverse, le carcinome spinocellulaire (CSC) se développe rapidement (en quelques mois) et peut métastaser vers d'autres tissus.

Ces différents cancers peuvent être favorisés par des facteurs génétiques mais également par une forte exposition au soleil ou aux rayonnements ultraviolets artificiels.

### **6.3.2. Protocole**

L'étude est réalisée au Centre d'Investigation Clinique du Centre Hospitalo-Universitaire de Besançon (France). L'objectif de l'étude est d'investiguer le potentiel de l'élastographie comme outil de diagnostic différentiel des tumeurs cutanées. Nous proposons l'élastographie SSI pour mesurer les variations d'élasticité entre la zone pathologique et la zone saine, et pour évaluer les dimensions des tumeurs (en particulier l'extension en profondeur). Le protocole a été approuvé par le Comité de Protection des Personnes Est-II (CPP) et par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS).

Le protocole prévoit le recrutement d'une cohorte de N = 100 patients répondant aux critères d'inclusion suivants :

- sujet âgé de plus de 18 ans
- sujet présentant une lésion cutanée potentiellement maligne (mélanome, CBC ou CSB) de taille inférieure à 15 mm relevant d'indication d'exérèse
- sujet présentant une lésion cutanée bénigne (naevus, kystes, etc...)
- sujet ayant donné son consentement éclairé pour la recherche
- sujet affilié à un régime de sécurité sociale

Les critères d'exclusion sont les suivants :

- sujet en période d'exclusion du fait d'un autre essai clinique

- sujet vulnérable
- femmes enceintes
- femmes allaitantes
- antécédents d'allergie à la xylocaïne

L'étude est proposée aux patients lors d'une consultation dermatologique au cours de laquelle le médecin conclut à la nécessité d'une exérèse de lésion supposée maligne. Pour chaque lésion, les examens suivants sont réalisés :

- examen clinique
- photographie de la tumeur avec réglette
- échographie et élastographie à 20MHz grâce au prototype Aixplorer® haute fréquence de la lésion et de la peau saine avoisinante. Chaque acquisition est réalisée par deux opérateurs différents et répétée trois fois par opérateur.
- mesure de l'élasticité par cutométrie et torquemétrie de la zone présentant la lésion et de la peau saine avoisinante

Dans le cas de lésions malignes, une exérèse est réalisée dans le cadre de la prise en charge classique du patient. La biopsie est soumise à un examen anatomopathologique qui permet de préciser la nature de la lésion et qui sert de référence pour l'évaluation des résultats d'élastographie.

### **6.3.3. Résultats préliminaires**

Nous ne présenterons ici que les résultats d'élastographie obtenus sur les premiers patients recrutés qui regroupent un ensemble de  $N = 20$  lésions dont 12 nævus et 8 CBC.

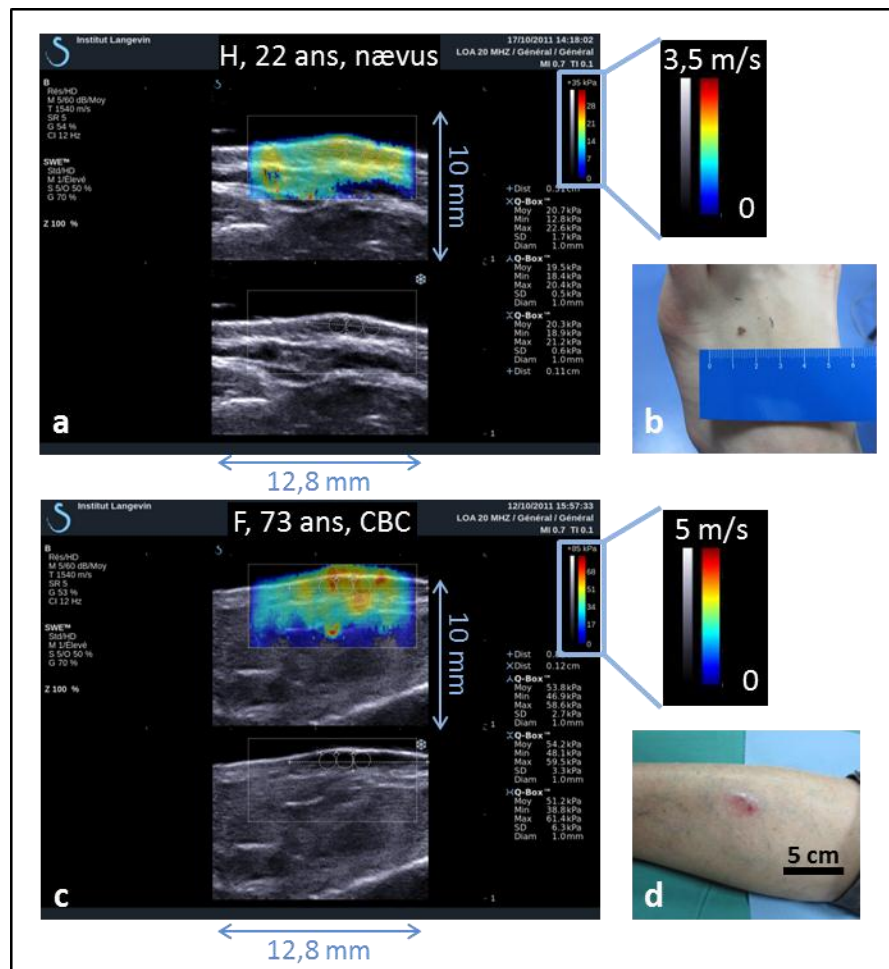
La variance inter-opérateurs sur l'ensemble des mesures est de 2% de la vitesse de groupe. La variance intra-acquisition, liée à l'hétérogénéité spatiale de la carte élastographique, peut atteindre des valeurs de l'ordre de 10% de la vitesse de groupe. Nous pouvons donc considérer que le système n'est pas opérateur-dépendant.

La Figure 6.7 montre deux exemples des images acquises grâce au prototype Aixplorer® haute fréquence sur un nævus et un CBC. Dans ces deux cas, la lésion apparaît sur l'image échographique comme une zone peu échogène et légèrement en relief. Les cartes élastographiques montrent des variations de vitesse de groupe de l'onde de cisaillement entre le centre de la lésion et le derme attenant.

L'ensemble des mesures de vitesse de groupe est rassemblé sur la Figure 6.8. La variation de vitesse de groupe entre la lésion et la zone saine avoisinante est représentée pour chaque lésion (Figure 6.8-a). Nous avons réalisé une statistique sur ces premiers cas étudiés selon le type de lésion (Figure 6.8-b). Les lésions apparaissent globalement plus rigides que le tissu sain environnant. Il semble que la variation de vitesse de groupe soit plus importante sur les CBC.

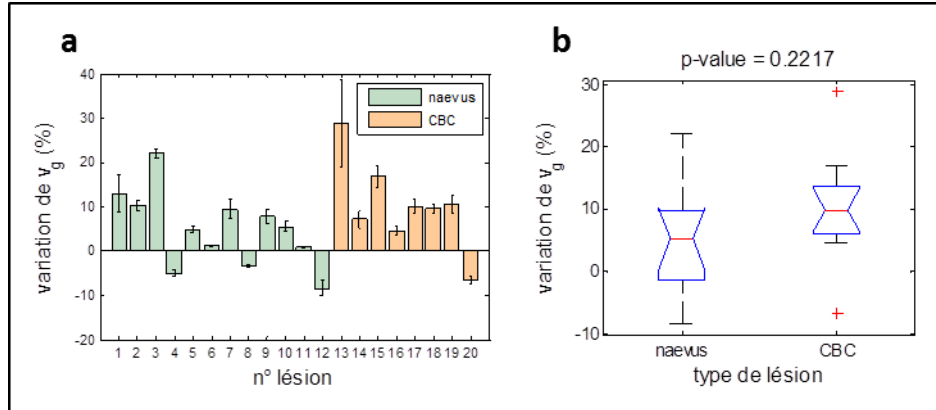


Cependant, les effectifs de chaque groupe sont faibles, et on observe une assez grande variance inter-individus pour les nævi.



**Figure 6.7 – Images acquises sur un homme présentant un nævus (a et b) et une femme présentant un carcinome basocellulaire (c et d). Les photographies des lésions (b et d) sont juxtaposées aux images élastographiques (a et c). L'échelle de couleur des cartes élastographique correspond à la vitesse de groupe de l'onde de cisaillement.**

Nous avons ainsi obtenu des premières cartographies d'élasticité de lésions cutanées qui constituent des résultats encourageants pour la poursuite de l'étude. L'analyse de l'ensemble des données pourra nous permettre d'étudier les corrélations entre les différentes mesures (élastographie, torquemétrie, anatomopathologie).



**Figure 6.8 – Variation de vitesse de groupe du derme entre la lésion et la zone saine tracée individuellement pour chaque lésion (a) et globalement selon le type de lésion (b). Les deux types de lésions étudiés sont les *nævus* et les carcinomes basocellulaires (CBC). Sur le tracé (a), les barres d'erreur représentent les incertitudes liées à l'hétérogénéité spatiale de chaque zone. Sur le tracé (b), les lignes rouges représentent la valeur moyenne de chaque groupe, les domaines bleus délimitent les premier et dernier quartiles, les pointillés noirs regroupent l'ensemble des valeurs et les croix rouges indiquent les points aberrants.**

## 6.4. Conclusion du chapitre

Nous avons implémenté l'élastographie SSI du derme à 20 MHz dans le cadre de deux études cliniques. L'analyse détaillée des résultats n'est pas encore terminée. Néanmoins, au cours de la première étude, nous avons mesuré grâce à l'élastographie SSI des diminutions de module d'Young inter-individus en corrélation avec l'âge des sujets. Nous avons ainsi quantifié les changements de tonicité de la peau induits par le vieillissement intrinsèque. Par ailleurs, sur les premiers cas inclus dans la seconde étude, nous avons observé des variations de locales intra-individus causées par la présence de lésions cutanées qui apparaissent généralement plus rigides que le tissu sain avoisinant.

A l'occasion de ces études, nous avons prouvé la répétabilité et l'opérateur-indépendance de notre système d'acquisition. Les mesures élastographiques sont très simples à mettre en place et l'examen d'une zone donnée ne requiert que quelques minutes (incluant le temps d'installation du patient). Par ailleurs, la compacité de la sonde ultrasonore permet d'atteindre tous les sites corporels, contrairement au torquemètre et au cutomètre qui sont difficiles à appliquer sur des endroits non plans (notamment le visage). De plus, l'élastographie SSI fournit une cartographie (de résolution spatiale latérale millimétrique) des propriétés mécaniques du derme tandis que la cutométrie ou la torquemétrie ne donne qu'une estimation moyennée sur une région d'intérêt centimétrique. Enfin, l'élastographie SSI donne une valeur quantitative du module d'Young, qui dépend cependant de l'état de tension de la peau.

## 6.5. Références

- [1] A. J. Bailey, "Molecular mechanisms of ageing in connective tissues.," *Mechanisms of Ageing and Development*, vol. 122, no. 7, pp. 735–55, May 2001.
- [2] H. C. Wulf, J. Sandby-Møller, T. Kobayasi, and R. Gniadecki, "Skin aging and natural photoprotection.," *Micron*, vol. 35, no. 3, pp. 185–191, Jan. 2004.
- [3] M. Tzaphlidou, "The role of collagen and elastin in aged skin: an image processing approach.," *Micron*, vol. 35, no. 3, pp. 173–177, Jan. 2004.
- [4] E. C. Naylor, R. E. B. Watson, and M. J. Sherratt, "Molecular aspects of skin ageing.," *Maturitas*, vol. 69, no. 3, pp. 249–56, Jul. 2011.
- [5] J. L. Leveque, J. De Rigal, P. G. Agache, and C. Monneur, "Influence of Ageing on the in Vivo Extensibility of Human Skin at a Low Stress," *Archives of Dermatological Research*, vol. 269, no. 2, pp. 127–135, 1980.
- [6] R. Sanders, "Torsional elasticity of human skin in vivo.," *Pflügers Archives*, vol. 342, no. 3, pp. 255–260, Aug. 1973.
- [7] G. E. Pierard and C. M. Lapière, "Physiopathological variations in the mechanical properties of skin," *Archives of Dermatological Research*, vol. 260, no. 3, pp. 231–239, 1977.

# Conclusion générale et perspectives

---

Nous avons adapté et validé la technique de *Supersonic Shear wave Imaging* pour l'élastographie d'organes de dimensions submillimétriques. Pour cela, nous avons implémenté des séquences ultrasonores spécifiques à des fréquences de 15 MHz puis 20 MHz sur un prototype d'échographe ultrarapide dédié, développé par la société Supersonic Imagine (Aix-en-Provence, France).

Grâce à ce système, nous avons réalisé des premières acquisitions sur des cornées porcines *ex vivo* et sur la peau de volontaires sains. Ces expériences ont mis en évidence l'influence de la géométrie de ces organes de faible épaisseur, dont les interfaces agissent comme des guides d'onde vis-à-vis de l'onde de cisaillement et induisent des effets dispersifs au cours de la propagation. Dans ces conditions, contrairement au cas de l'élastographie d'organes plus larges dans lesquels une approximation d'homogénéité locale peut être faite, le module d'Young du tissu ne peut pas être calculé directement à partir de la vitesse de groupe de l'onde de cisaillement. Nous avons donc développé un modèle permettant de calculer quantitativement le module d'Young à partir de la courbe de dispersion de l'onde de cisaillement. Nous avons validé ce modèle par des méthodes numériques et des expériences *in vitro* pour le cas de plaques minces élastiques et viscoélastiques. Nous avons en effet établi que la dispersion induite par la viscosité est négligeable devant la dispersion liée au phénomène de guidage.

Nous avons utilisé l'élastographie SSI haute fréquence pour mettre en évidence quelques propriétés biomécaniques communes au derme et à la cornée. Le comportement mécanique de ces deux tissus conjonctifs est dicté par l'organisation des principales fibres composant la matrice extracellulaire : collagène pour la cornée, collagène et élastine pour le derme. Nous nous sommes donc intéressés au possible lien entre la microstructure et les propriétés élastiques observables à l'échelle macroscopique. En effectuant des acquisitions d'élastographie tridimensionnelles pour aboutir à une imagerie du tenseur élastique par ultrasons, nous avons observé une anisotropie élastique aussi bien sur les cornées porcines que sur le derme humain qui s'apparentent à des milieux transverses isotropes. L'axe principal d'anisotropie semble bien être corrélé avec les directions d'orientation préférentielle des fibres reportées dans la littérature.

Nous envisageons de poursuivre ces études multi-échelles en couplant l'élastographie avec des méthodes d'imagerie de résolution micrométrique. La microscopie multi-photon, déjà utilisée sur la cornée et les couches superficielles de la peau, donne par exemple d'excellentes images de l'orientation locale des fibres de collagène ou d'élastine sur des volumes de l'ordre de  $10^{-3}$  mm<sup>3</sup>.

Nous avons également été confrontés à une autre particularité partagée par le derme et la cornée, qui est la capacité à subir des contraintes relativement importantes dans les conditions physiologiques. La cornée est en effet soumise à la pression intraoculaire qui est de l'ordre de plusieurs kilopascals. Quant à la peau, elle est naturellement mise sous tension par le squelette et les organes qu'elle recouvre. Nous avons observé une dépendance non-linéaire du module d'Young en fonction de la tension appliquée. Ainsi, il s'est avéré essentiel de contrôler l'état de contrainte du tissu lors des acquisitions d'élastographie.

D'autres études devront être menées pour essayer de tirer parti de cette non-linéarité élastique. En particulier, la mesure du module d'Young cornéen pourrait en effet être un moyen de quantifier la pression intraoculaire de manière non invasive. Sur la peau, il pourrait être intéressant d'essayer de dissocier extensibilité et rigidité intrinsèque du derme.

Enfin, nous avons démontré la faisabilité clinique de l'élastographie SSI haute fréquence à travers une étude préclinique en ophtalmologie et deux études cliniques en dermatologie. Lors de la première étude menée sur la peau, nous avons mesuré une diminution du module d'Young du derme avec l'âge, signe d'une perte de tonicité de la peau. Dans la seconde étude, actuellement en cours, nous avons obtenu des cartographies d'élasticité de lésions cutanées bénignes et malignes, qui apparaissent dans la majorité des cas plus dures que le derme sain avoisinant. En ophtalmologie, nous avons réalisé une étude sur des animaux anesthésiés prouvant que l'élastographie SSI permet de cartographier et de quantifier *in vivo* le durcissement cornéen induit par un traitement appelé « *corneal collagen cross-linking* » qui est utilisé en clinique pour rigidifier des cornées présentant une instabilité mécanique.

A la suite de ces premiers résultats prometteurs, la société Supersonic Imagine a prévu d'augmenter prochainement la fréquence des cartes électroniques des échographes pour atteindre des fréquences ultrasonores de 30 MHz.

Un vaste champ d'applications cliniques pourra voir le jour. La cartographie de l'élasticité de la cornée en trois dimensions ouvre de nombreuses perspectives aussi bien pour le dépistage d'anomalies biomécaniques que pour la planification et le suivi de procédures de chirurgie réfractive. En dermatologie, il existe de nombreuses pathologies directement liées à des déficiences du collagène ou de l'élastine. Pour ces maladies, l'élastographie SSI pourrait permettre d'apporter un aspect quantitatif tridimensionnel au diagnostic, ce qui est particulièrement attendu par nos collaborateurs dermatologues.

## Publications dans des revues internationales à comité de lecture

**T.-M. Nguyen**, J.-F. Aubry, D. Touboul, M. Fink, J.-L. Gennisson, J. Bercoff, M. Tanter, "Monitoring of cornea elastic properties changes during UV-A/Riboflavin induced corneal collagen cross-linking using Supersonic Shear wave Imaging: a pilot study", *Investigative Ophthalmology and Visual Sciences*, vol. 53, no. 9, pp. 5948-5954, Août 2012

J. Brum, J.-L. Gennisson, **T.-M. Nguyen**, N. Benech, M. Fink, C. Negreira, "Application of 1-D transient elastography for the shear modulus assessment of thin-layered soft tissue: comparison with Supersonic Shear Imaging technique", *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control*, vol. 59, no. 4, pp. 703-714, Avril 2012

**T.-M. Nguyen**, M. Couade, J. Bercoff, M. Tanter, "Assessment of viscous and elastic properties of sub-wavelength layered soft tissues using Shear Wave Spectroscopy: theoretical framework and in vitro experimental validation", *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control*, vol. 58, no. 11, pp. 2305-2315, Novembre 2011

**T.-M. Nguyen**, J.-F. Aubry, J. Bercoff, M. Tanter, "Assessment of the corneal shear anisotropy using Supersonic Shear wave Imaging with rotating arrays", en cours de soumission, 2012.

## Présentations orales en conférences internationales

J.-L. Gennisson\*, **T.-M. Nguyen**, H. Latorre-Ossa, C. Papadacci, J.-F. Aubry, M. Pernot, M. Fink, M. Tanter, “High-resolution elasticity imaging”, *International Conference on Ultrasonic Biomedical Microscanning*, Saint-Paulin (Québec, Canada), Septembre 2012

**T.-M. Nguyen\***, J.-F. Aubry, D. Touboul, J. Bercoff, M. Tanter, “In vivo monitoring of the corneal collagen cross-linking using Supersonic Shear wave Imaging : feasibility study on porcine corneas”, *Acoustics 2012*, Nantes (France), Avril 2012

**T.-M. Nguyen\***, J.-F. Aubry, D. Touboul, J. Bercoff, M. Tanter, “Assessment of shear anisotropy using Supersonic Shear Imaging with rotating arrays: in vivo evidence of cornea elastic anisotropy”, *IEEE International Ultrasonics Symposium*, Orlando (Etats-Unis), Octobre 2011

**T.-M. Nguyen\***, J.-F. Aubry, D. Touboul, J. Bercoff, M. Tanter, “In vivo assessment of the cornea shear anisotropy using Supersonic Shear Imaging”, *International Tissue Elasticity Conference*, Arlington (Etats-Unis), Octobre 2011. **Lauréate du “Best Student Paper Award”**.

**T.-M. Nguyen\***, M. Couade, J.-L. Gennisson, D. Touboul, P. Humbert, J. Bercoff, M. Fink, M. Tanter, “On the propagation of guided elastic waves in thin plates for quantitative shear wave elastography of the cornea and the skin”, *International Tissue Elasticity Conference*, Salt Lake City (Etats-Unis), Octobre 2010

**T.-M. Nguyen\***, J.-L. Gennisson, D. Touboul, P. Humbert, J. Bercoff, M. Fink, M. Tanter, “Shear wave propagation in complex sub-wavelength tissue geometries: theoretical and experimental implications in the framework of cornea and skin Shear Wave Imaging”, *IEEE International Ultrasonics Symposium*, San Diego (Etats-Unis), Octobre 2010

M. Tanter\*, J.-L. Gennisson, D. Touboul, **T.-M. Nguyen**, J. Bercoff, M. Fink, « High-resolution quantitative imaging of cornea elasticity using the Supersonic Shear Imaging technique », *IEEE International Ultrasonics Symposium*, Rome (Italie), Septembre 2009

M. Tanter, J.-L. Gennisson\*, D. Touboul, **T.-M. Nguyen**, J. Bercoff, M. Fink, “Quantitative cornea elasticity mapping using high frequency Supersonic Shear Imaging”, *International Conference on the Ultrasonic Measurement and Imaging of Tissue Elasticity*, Vlissingen (Pays-Bas), Septembre 2009

\* indique l’orateur





